

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2007-223901

(43)Date of publication of application : 06.09.2007

(51)Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

*A61K 31/4439 (2006.01)*

*A61K 31/4709 (2006.01)*

A61K 31/497 (2006.01)

*A61P 9/04 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

(21)Application number : 2004-086115 (71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 24.03.2004 (72)inventor : KAWAMOTO TETSUJI

OKAWA TOMOHIRO

ARAMAKI YOSHIO

FUKUMOTO MASAJI

TOYODA YUKIO

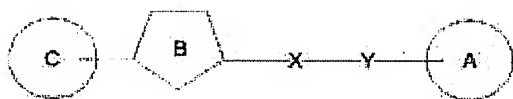
**IKEDA SHOTA**

## (54) HETEROCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new medicine having inhibitory actions on a GRK (G protein-coupled receptor kinase) and useful for prevention or treatment of heart failure, etc.

SOLUTION: A compound is represented by



(I)

formula (I) [wherein, ring A represents an optionally substituted aromatic ring; ring B represents an optionally substituted

5-membered nitrogen-containing aromatic heterocycle; ring C represents an optionally substituted nitrogen-containing aromatic heterocycle; X represents an optionally

substituted 1-4C alkylene; and Y represents an optionally substituted imino, -O- or -S(O)<sub>n</sub>-

(wherein, n represents 0, 1 or 2)] or a salt thereof.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-223901

(P2007-223901A)

(43) 公開日 平成19年9月6日(2007.9.6)

(51) Int. Cl.

F 1

テーマコード (参考)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/04

4C063

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4439

4C086

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4709

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/497

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/04

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-86115 (P2004-86115)

(22) 出願日

平成16年3月24日 (2004.3.24)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一

(74) 代理人 100106323

弁理士 関口 陽

(72) 発明者 川本 哲治

大阪府枚方市香里園桜木町30-4

(72) 発明者 大川 友洋

兵庫県宝塚市長尾町72-1-104

(72) 発明者 荒牧 慶夫

兵庫県伊丹市西台1丁目3-5-602

(72) 発明者 福本 正司

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目12-2

最終頁に続く

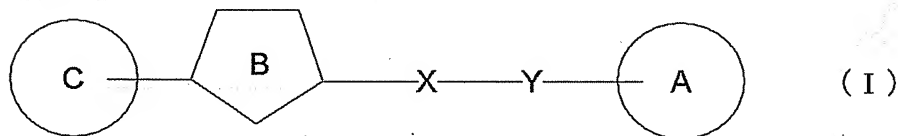
(54) 【発明の名称】 複素環化合物およびその用途

(57) 【要約】

【課題】 G R K 阻害作用を有し、心不全等の予防または治療に有用な新規医薬を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化1】



〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を示し、環 B は置換されていてもよい 5 員の含窒素芳香族複素環を示し、環 C は置換されていてもよい含窒素芳香族複素環を示し、X は置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキレンを示し、Y は置換されていてもよいイミノ、 $-O-$ または  $-S(O)_n-$  ( $n$  は 0、1 または 2 を示す。) を示す。〕で表される化合物またはその塩。

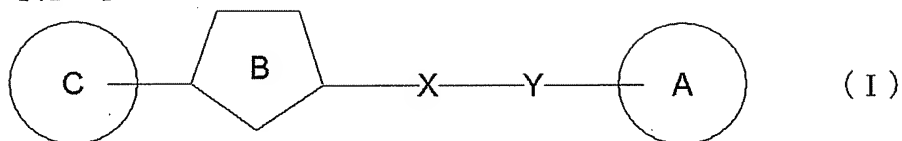
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

【化 1】

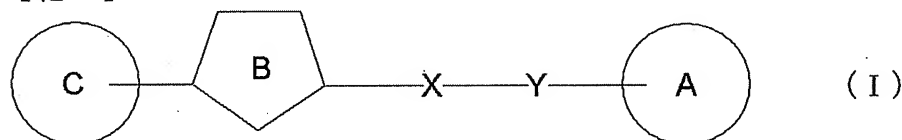


〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を示し、環 B は置換されていてもよい 5 員の含窒素芳香族複素環を示し、環 C は置換されていてもよい含窒素芳香族複素環を示し、X は置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキレンを示し、Y は置換されていてもよいイミノ、 $-O-$ または $-S(O)_n-$  ( $n$  は 0、1 または 2 を示す。) を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とする GRK 阻害剤。

## 【請求項 2】

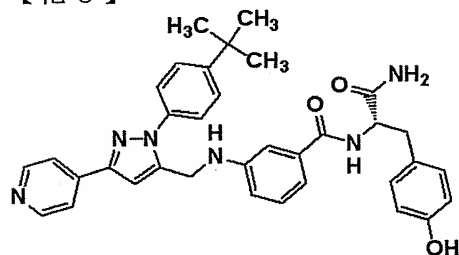
式 (I)

【化 2】



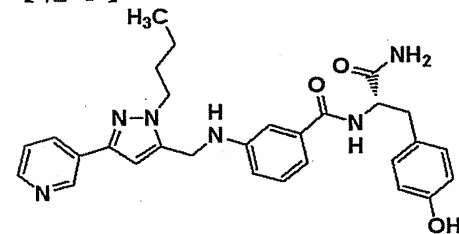
〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を示し、環 B は置換されていてもよい 5 員の含窒素芳香族複素環を示し、環 C は置換されていてもよい含窒素芳香族複素環を示し、X は置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキレンを示し、Y は置換されていてもよいイミノを示し、環 B は環 C の構成炭素原子に結合し、環 C および X は環 B の構成炭素原子に結合する。〕で表される化合物 (ただし、X はオキソ基で置換された  $C_1 - 4$  アルキレンではなく、式

【化 3】



で表される化合物、式

【化 4】

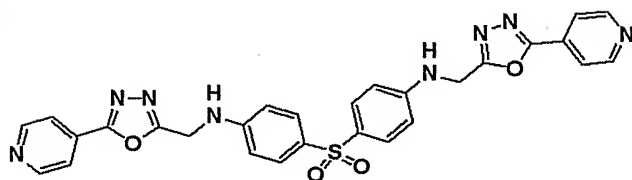


で表される化合物、式



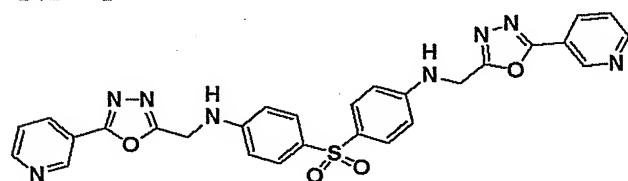
CCCCn1nc2c(c1)cnc3cccnc23CNC(=O)CCc4ccc(O)cc4

【化 6】



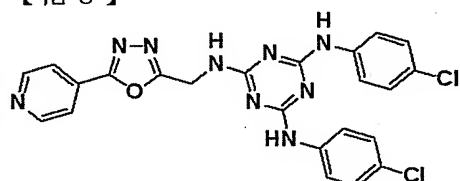
10

【化 7】



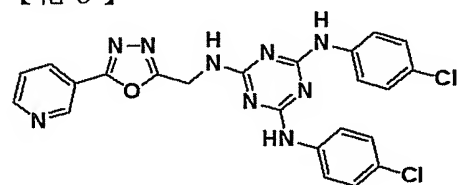
20

【化 8】

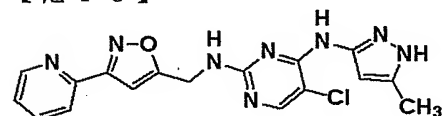


30

【化 9】



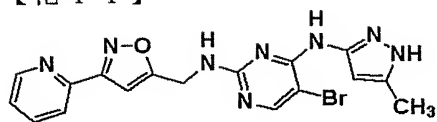
【化 10】



40

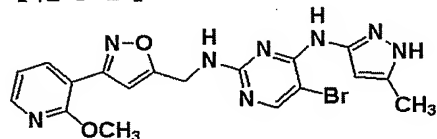
で表される化合物、式

【化 1 1】



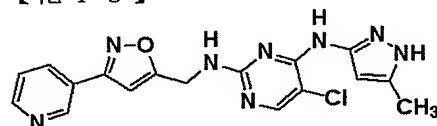
で表される化合物、式

【化 1 2】



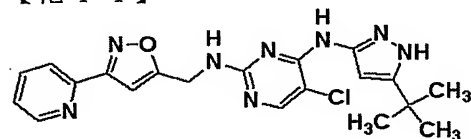
で表される化合物、式

【化 1 3】



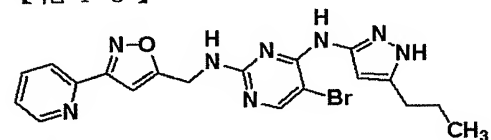
で表される化合物、式

【化 1 4】



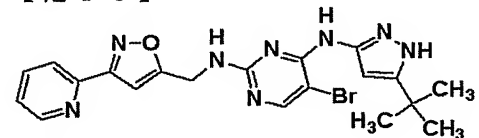
で表される化合物、式

【化 1 5】



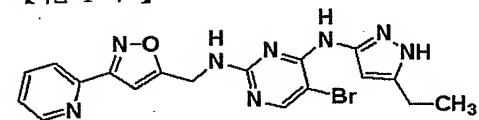
で表される化合物、式

【化 1 6】



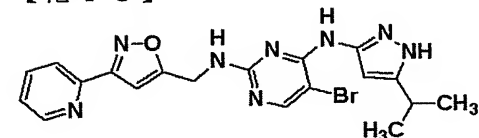
で表される化合物、式

【化 1 7】



で表される化合物、式

【化 1 8】



で表される化合物、式

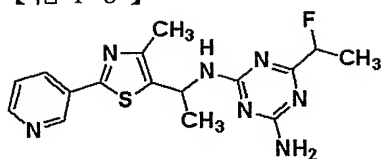
10

20

30

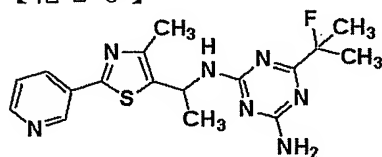
40

【化 19】



で表される化合物、式

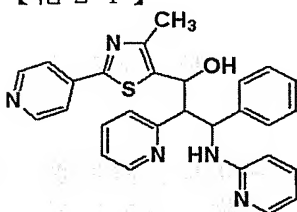
【化 20】



10

で表される化合物、式

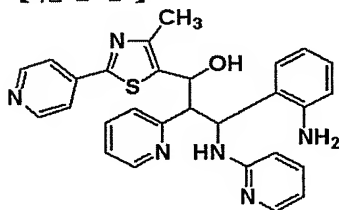
【化 21】



20

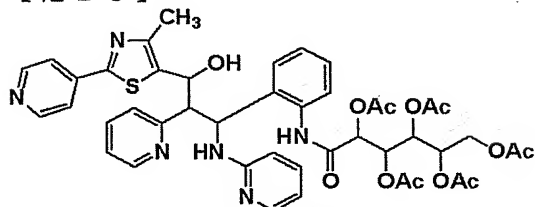
で表される化合物、式

【化 22】



で表される化合物、式

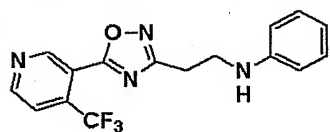
【化 23】



30

(式中、Ac はアセチルを示す) で表される化合物、式

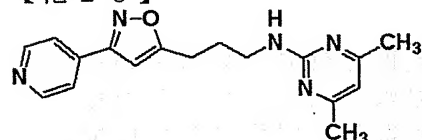
【化 24】



40

で表される化合物、式

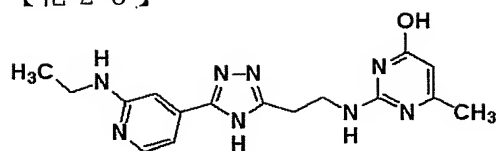
【化 25】



で表される化合物、式

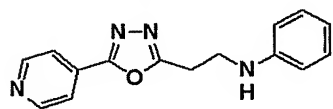
50

## 【化 2 6】



で表される化合物、および式

## 【化 2 7】



10

で表される化合物を除く) またはその塩。

## 【請求項 3】

請求項 2 記載の化合物のプロドラッグ。

## 【請求項 4】

環 A が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいピリジン環である請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 5】

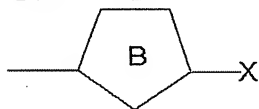
環 B が、置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいピラゾール環、置換されていてもよいイミダゾール環、置換されていてもよいトリアゾール環、置換されていてもよいチアゾール環、置換されていてもよいイソオキサゾール環またはオキサジアゾール環である請求項 2 記載の化合物。

20

## 【請求項 6】

式 (I) 中、式

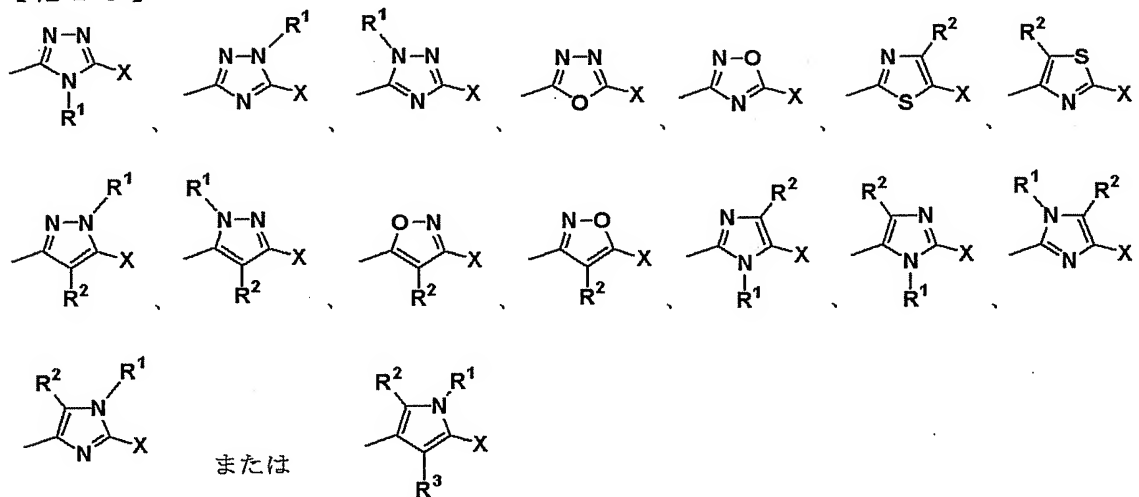
## 【化 2 8】



30

が、式

## 【化 2 9】



40

(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を示し、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、エステル化さ

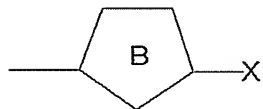
50

れていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基またはアシル基を示し、Xは請求項2記載と同意義を示す)である請求項2記載の化合物。

【請求項7】

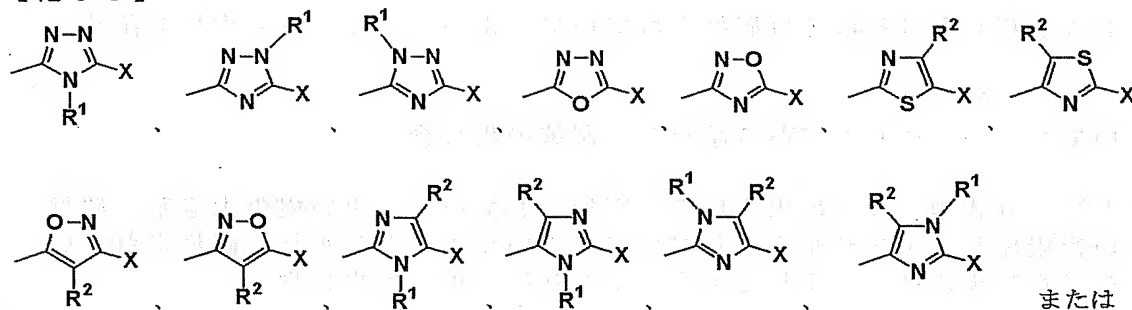
式(I)中、式

【化30】



が、式

【化31】



または



〔式中の記号は請求項6記載と同意義を示す。〕である請求項2記載の化合物。

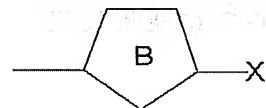
【請求項8】

環Bが置換されていてもよいトリアゾール環である請求項2記載の化合物。

【請求項9】

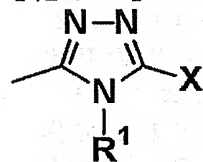
式(I)中、式

【化32】



が、式

【化33】



〔式中の記号は請求項6記載と同意義を示す。〕である請求項2記載の化合物。

【請求項10】

環Cが置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいピリミジン環である請求項2記載の化合物。

【請求項11】

式(I)中、式

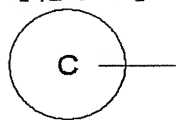
10

20

30

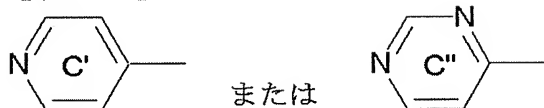
40

【化 3 4】



が、式

【化 3 5】



または

10

〔式中、環 C' および環 C'' はそれぞれ置換されていてもよい。〕である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 1 2】

X が置換されていてもよいメチレンである請求項 2 記載の化合物。

【請求項 1 3】

Y が  $-N(R^4)-$  (式中、 $R^4$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはアシル基を示す) である請求項 2 の化合物。

【請求項 1 4】

20

$R^4$  が水素原子または  $C_1 - 4$  アルキルである請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

心不全の予防治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 1 6】

請求項 2 または 3 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

【請求項 1 7】

心不全の予防治療剤である請求項 1 6 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、心不全などの予防・治療剤として有用な新規 GRK 阻害剤ならびに新規複素環化合物およびその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

アドレナリン受容体、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体などに代表される G 蛋白共役型受容体は、生理機能の維持に最も重要な受容体であり、これらの受容体の機能低下は、正常な細胞応答・臓器機能の異常を招く。G protein-coupled receptor kinase (G 蛋白共役型受容体リン酸化酵素、GRK) は、アゴニストによって活性化された G 蛋白共役型受容体をリン酸化する酵素であり、GRK によってリン酸化された受容体はアゴニストに対する反応性が減弱する (脱感作)。この GRK が種々の疾患において病態悪化因子として働いていることを示唆する多くの成績が報告されている。動物実験レベルでは、遺伝子改変手法を用いて GRK の働きを阻害することで、心不全や動脈硬化などの病態が予防・治療されるという成績が多数報告されている (非特許文献 1 ~ 3 など)。特に、心不全病態モデル動物における GRK の阻害が、心収縮性、心弛緩性の改善のみならず、長期的に生存率を改善することが報告されている (非特許文献 4) ことから、GRK 阻害は既存の心不全治療薬とは異なり、短期的な心機能改善と長期的な予後改善の両立が可能な新しいメカニズムとして期待されている。更に、病態モデル動物やヒト高血圧患者および心不全患者において GRK2 の増加が報告されている (非特許文献 5)。また最近、GRK2 阻害ペプチドを骨芽細胞に遺伝子導入することによって、遺伝子改変マウスの骨量が増加する事 (非特許文献 6) や

40

50

、糖尿病モデル動物においてGRK活性を抑制する事で血糖降下作用が得られることを示唆する成績（特許文献1）が報告されている。

【0003】

GRK阻害作用を有する低分子化合物としては、特定構造のピリミジン誘導体（特許文献2、3）などが知られているが、心不全等の予防・治療薬として臨床上適用可能な薬効を発揮しうるものではない。

一方、ピラゾール誘導体の特許文献4に、トリアゾール誘導体の特許文献5に、イソオキサゾール誘導体の特許文献6および非特許文献7に、チアゾール誘導体の特許文献7～9に、オキサジアゾール誘導体为非特許文献8～10および特許文献10に記載されている。

10

【0004】

【特許文献1】米国特許出願公開第2002/0028772号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/18350号パンフレット

【特許文献3】特開2003-321471号公報

【特許文献4】国際公開第03/26649号パンフレット

【特許文献5】欧州特許第0074229号明細書

【特許文献6】国際公開第03/48133号パンフレット

【特許文献7】国際公開第00/20410号パンフレット

【特許文献8】国際公開第00/20392号パンフレット

【特許文献9】国際公開第02/10160号パンフレット

20

【特許文献10】国際公開第98/57969号パンフレット

【非特許文献1】「ネイチャーバイオテクノロジー、第14巻、p.283-286」

【非特許文献2】「トレンズ・イン・カルディオバスキュラーメディシン、第9巻、p.77-81」

【非特許文献3】「アーテリオスクレローシス・トロンボシス・アンド・バスキュラーバイオロジー、第18巻、p.1275-1280」

【非特許文献4】「米国科学アカデミー紀要、第98巻、p.5809-5814」

【非特許文献5】「サーキュレーション、第87巻、p.454-463」

【非特許文献6】「ジャーナル・オブ・クリニカルインベスティゲーション、第109巻、p.1361-1371」

30

【非特許文献7】「Chemiker-Zeitung、第113巻、p.220-222」

【非特許文献8】「Journal of the Institution of Chemists (India)、第61巻、p.114-116」

【非特許文献9】「Journal of the Indian Chemical Society、第64巻、p.770-771」

【非特許文献10】「ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、第3巻、p.523-524」

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、強力なGRK阻害作用に基づき、心不全・高血圧・動脈硬化等の循環器系疾患の予防・治療剤等として有用な薬剤を提供するものである。

40

【課題を解決するための手段】

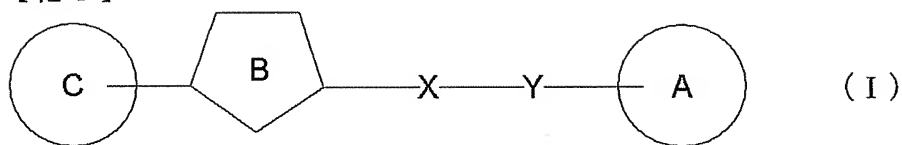
【0006】

本発明者等は、GRK阻害作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式（I）で表される化合物もしくはその塩（以下、化合物（I）と称することがある）、またはそのプロドラッグが、優れたGRK阻害作用を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

（1）式（I）

## 【化 1】



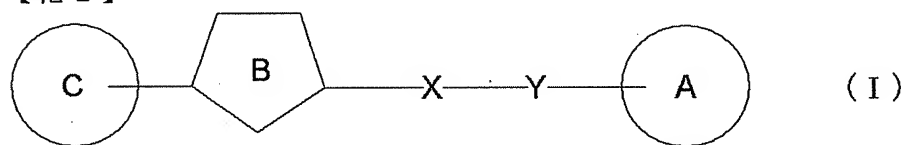
〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を示し、環 B は置換されていてもよい 5 員の含窒素芳香族複素環を示し、環 C は置換されていてもよい含窒素芳香族複素環を示し、X は置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキレンを示し、Y は置換されていてもよいイミノ、 $-O-$ または  $-S(O)_n-$  ( $n$  は 0、1 または 2 を示す。) を示す。〕で表される化合物

10

もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とする GRK 阻害剤；

(2) 式 (I)

## 【化 2】



〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を示し、環 B は置換されていてもよい 5 員の含窒素芳香族複素環を示し、環 C は置換されていてもよい含窒素芳香族複素環を示し、X は置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキレンを示し、Y は置換されていてもよいイミノを示し、環 B は環 C の構成炭素原子に結合し、環 C および X は環 B の構成炭素原子に結合する。〕で表される化合物 (ただし、X はオキソ基で置換された  $C_1 - 4$  アルキレンではなく、特許文献 4 ~ 10 および非特許文献 7 ~ 10 に具体的に記載された公知化合物を除く) またはその塩；

20

(3) 前記 (2) 記載の化合物のプロドラッグ；

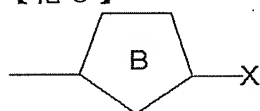
(4) 環 A が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいピリジン環である前記 (2) 記載の化合物。

(5) 環 B が、置換されていてもよいピロール環、置換されていてもよいピラゾール環、置換されていてもよいイミダゾール環、置換されていてもよいトリアゾール環、置換されていてもよいチアゾール環、置換されていてもよいイソオキサゾール環またはオキサジアゾール環である前記 (2) 記載の化合物；

30

(6) 式 (I) 中、式

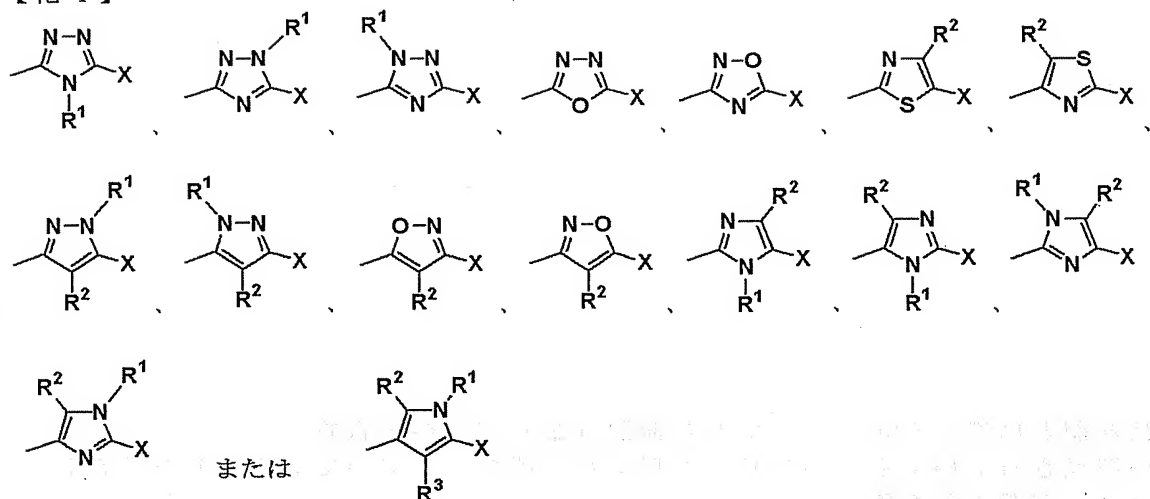
## 【化 3】



が、式



## 【化 4】



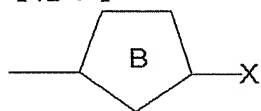
10

(式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を示し、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基またはアシル基を示し、 $X$  は前記と同意義を示す) である前記 (2) 記載の化合物；

20

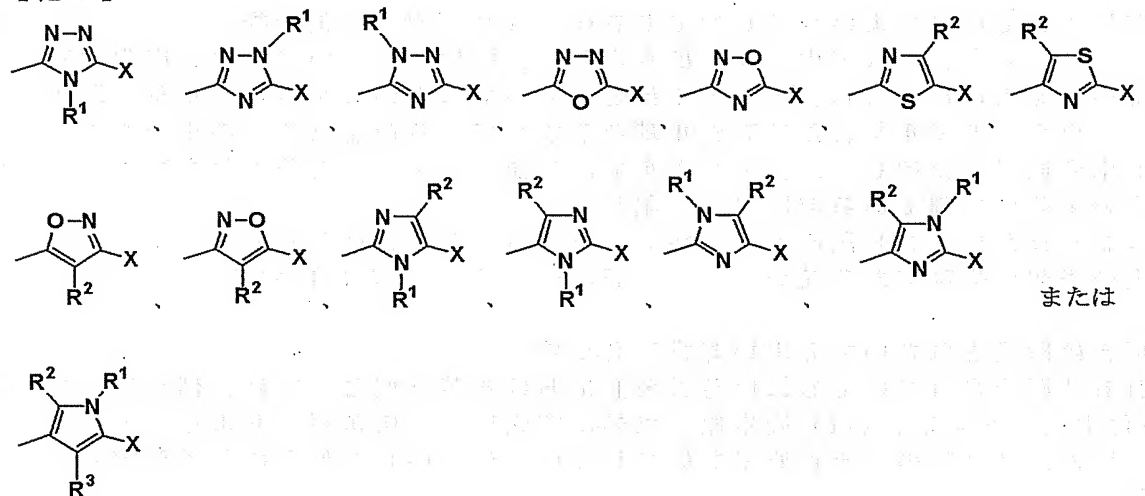
(7) 式 (I) 中、式

## 【化 5】



が、式

## 【化 6】



30

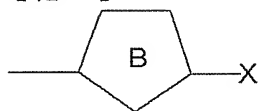
40

[式中の記号は前記と同意義を示す。] である前記 (2) 記載の化合物；

(8) 環  $B$  が置換されていてもよいトリアゾール環である前記 (2) 記載の化合物；

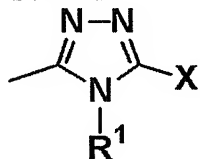
(9) 式 (I) 中、式

【化 7】



が、式

【化 8】



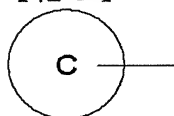
10

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕である前記（２）記載の化合物；

（１０）環 C が置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいピリミジン環である前記（２）記載の化合物；

（１１）式（Ｉ）中、式

【化 9】



20

が、式

【化 10】



〔式中、環 C' および環 C'' はそれぞれ置換されていてもよい。〕である前記（２）記載の化合物；

（１２）X が置換されていてもよいメチレンである前記（２）記載の化合物；

30

（１３）Y が  $-N(R^4)-$ （式中、 $R^4$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはアシル基を示す）である前記（２）の化合物；

（１４） $R^4$  が水素原子または  $C_{1-4}$  アルキルである前記（１３）記載の化合物；

（１５）心不全の予防治療剤である前記（１）記載の剤；

（１６）前記（２）または（３）記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

（１７）心不全の予防治療剤である前記（１６）記載の医薬； などに関する。

【0007】

前記式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を示す。

環 A で示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環としては、例えば、(i) 芳香族環状炭化水素、および、(ii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 種または 2 種のヘテロ原子を好ましくは 1 個ないし 3 個含む芳香族複素環などが挙げられる。

40

該「芳香族環状炭化水素」としては、例えばベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、アセナフチレン等の  $C_{6-14}$  芳香族環状炭化水素等が挙げられる。

該「芳香族複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリ

50

ダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の芳香族単環式複素環、および、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ〔b〕チオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン等の8~16員（好ましくは、8~12員）の芳香族縮合複素環（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環1~2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1~2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環の同一または異なった複素環2~3個（好ましくは、2個）が縮合した複素環）などが挙げられる。

#### 【0008】

ここで、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、スルホ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

#### 【0009】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基（非芳香族環状炭化水素基）、アリール基（芳香族炭化水素基）等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。

#### 【0010】

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC<sub>1-10</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル等）等が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチ

ニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。

#### 【0011】

炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の $C_{3-9}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

#### 【0012】

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等が特に好ましい。

また、炭化水素基の例として、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、前記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基から選ばれる基を構成する同一または異なった2~3個の環（好ましくは2種以上の環）の縮合から誘導される二または三環式炭化水素基などが挙げられる。

#### 【0013】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、例えば、(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ- $C_{2-4}$ アルケニル-カルバモイル基（例えば、N-アリルカルバモイルなど；該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまたはジ-アラルキルカルバモイル基（例、モノーまたはジ-ベンジルカルバモイル、モノーまたはジ-フェネチルカルバモイル等のモノーまたはジ- $C_{7-10}$ アラルキルカルバモイル）、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル-カルバモイル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、(vi)カルボキシ基、(vii) $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、(viii)スルホ基、(ix)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、カルボキシ基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシ-

10

20

30

40

50

$C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ  
 基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ- $C_{1-4}$  アルキル基、フェノキシ- $C_{1-4}$  アルコ  
 キシ基、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル-オキシ基、カルバモイルオキシ基、モノ-または  
 ジ- $C_{1-4}$  アルキル-カルバモイルオキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェ  
 ニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されて  
 いてもよいフェニル- $C_{2-4}$  アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基  
 (例えば、*o*-、*m*-または *p*-クロロフェノキシ、*o*-、*m*-または *p*-ブromoフェノ  
 キシなど)、ピリジルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキ  
 ル- $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$  アルキル基、(xiii)ハ  
 ロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イ  
 ソプロピル、ブチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$  アルケニル基(例えば  
 、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$   
 アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロ  
 ピルチオ、*n*-ブチルチオなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキ  
 ル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-4}$  アルキルチオ基、(xiv)メルカプト  
 基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基および $C_{1-4}$  アルコキシ-カルボ  
 ニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベン  
 ジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェ  
 ニルチオ- $C_{1-4}$  アルキル基、ピリジルチオ- $C_{1-4}$  アルキル基、(xvii)ハロゲン  
 化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エ  
 チルスルフィニルなど)、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル- $C_{1-4}$  ア  
 ルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基(例えば  
 、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニルスルホニル基、フェニルスルホ  
 ニル- $C_{1-4}$  アルキル基、(xix)スルファモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$  アルキ  
 ルスルファモイル基(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、*N*、  
*N*-ジメチルアミノスルホニル、*N*、*N*-ジエチルアミノスルホニルなど；該アルキル基  
 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基などで置換されていてもよい)、  
 (xx)アミノ基、 $C_{1-10}$  アシル-アミノ基(例えば、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ(例  
 例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミ  
 ノ、ピバロイルアミノ等)、ベンゾイルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ(例  
 、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ等)、 $C_{6-10}$  アリ  
 ールスルホニルアミノ(例、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等)  
 ； $C_{1-10}$  アシルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されてい  
 てもよい)、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  ア  
 ルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$  アルキル  
 カルバモイルアミノ基、(xxi)モノ-またはジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基(例えば、メ  
 チルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど；該アルキル基はハロ  
 ゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基などで置換されていてもよい)、フェニ  
 ルアミノ、ベンジルアミノ、(xxii)4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチジニ  
 ル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルな  
 ど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基(例えば、1-アゼチジニルカルボニル、  
 1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモル  
 ホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど)、4ないし6員環状アミノ-カル  
 ボニル-オキシ基(例えば、1-ピロリジニルカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニル  
 オキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ、1-ピペラジ  
 ニルカルボニルオキシなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-アミノ基(例えば  
 、1-ピロリジニルカルボニルアミノ、ピペリジノカルボニルアミノ、モルホリノカルボ  
 ニルアミノ、チオモルホリノカルボニルアミノ、1-ピペラジニルカルボニルアミノなど  
 )、4ないし6員環状アミノ-スルホニル基(例えば、1-ピロリジニルスルホニル、ピ  
 ペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、1-ピペラジ

10

20

30

40

50

ニルスルホニルなど)、4ないし6員環状アミノ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基、(xxiii)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルカノイルなど)またはベンゾイル基、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)5ないし10員複素環基(例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど;該複素環基はC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基などで置換されていてもよい)、(xxvi)5ないし10員複素環-カルボニル基(例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チアゾリルカルボニル、3-, 4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-, 4-または5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-, 3-または4-ピリジルカルボニル、2-, 4-または5-ピリミジルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど;該複素環基はC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基などで置換されていてもよい)、(xxvii)ヒドロキシイミノ基、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルコキシイミノ基、アリール基(例えば、1-または2-ナフチルなど)および(xxviii)ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど)などが用いられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個(好ましくは1ないし3個、より好ましくは1または2個)有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

#### 【0014】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等の8~16員(好ましくは8~12員)の芳香族

縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環基、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基）等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、ペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

#### 【0015】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」におけるアミノ基、イミドイル基、アミジノ基、水酸基およびチオール基がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、(i) ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ等）、フェニル（該フェニルは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシなどで置換されていてもよい）およびハロゲン化されていてもよいナフチルから選ばれた置換基などで置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1-6$ アルキル等）、(ii) ハロゲン化されていてもよいフェニル基、(iii) アシル基〔ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル等）、フェニル-アセチル（該フェニルはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルなどで置換されていてもよい）、ハロゲン化されていてもよいベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルキルスルホニル基（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよいベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等〕、(iv) ハロゲン化されていてもよい $C_1-6$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよい $C_1-6$ アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）、(v) モノ-またはジ-アラルキルカルバモイル基（例、モノ-またはジ-ベンジルカルバモイル、モノ-またはジ-フェネチルカルバモイル等のモノ-またはジ- $C_7-10$ アラルキルカルバモイル）、(vi) 複素環基（例えば前記した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものなど）等が挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 $C_1-6$ アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、 $C_1-6$ アルコキシイミドイル、 $C_1-6$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、1～2個の $C_1-6$ アルキルで置換されていてもよいアミノ基などで置換されていてもよい。



また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって「環状アミノ基」を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノ基などが挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環上に隣接して存在する二つの置換基が一体となって、直鎖状または分枝状の $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ）などを形成していてもよい。

#### 【0016】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル」の置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル」の置換基の例としての「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル」の置換基の例としての「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基などが挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル」の置換基の例としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様の基などが挙げられる。

#### 【0017】

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等）、アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノ-カルボニル基などが挙げられる。

#### 【0018】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルのほか、N-モノ置換スルファモイルおよびN,N-ジ置換スルファモイルが挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル」の置換基としては、「N-モノ置換カルバモイル」の



置換基と同様の基などが挙げられる。

#### 【0019】

「N,N-ジ置換スルファモイル」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換スルファモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル等）、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_7 - 10$ アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_1 - 4$ アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノスルファモイル基としては、例えば1-アゼチジニルスルホニル、1-ピロリジニルスルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルスルホニルおよび4位に低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル等）、アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等の $C_7 - 10$ アラルキル等）、アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_6 - 10$ アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルスルホニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノ-スルホニル基などが挙げられる。

#### 【0020】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては遊離のカルボキシ基のほか、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_1 - 3$ アルコキシカルボニル等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_7 - 12$ アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、 $C_6 - 10$ アリール- $C_1 - 4$ アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

#### 【0021】

環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「アシル基」としては、カルボン酸由来のアシル、スルフィン酸由来のアシル、スルホン酸由来のアシルおよびホスホン酸由来のアシルなどが挙げられる。

該「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基（例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基など）または置換されていてもよい複素環基（例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基など）とカルボニル（ $-C(O)-$ ）とが結合したもの、例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタン

カルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、トリフルオロアセチルなどのハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状の $C_2 - 8$ アルカノイル；ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどが挙げられ、なかでも、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイルなどの $C_2 - 5$ アルカノイルなどが好ましい。

該「スルフィン酸由来のアシル」としては、置換されていてもよい炭化水素基（例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基など）または置換されていてもよい複素環基（例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基など）とスルフィニル（ $-S(O)-$ ）とが結合したものの、例えば、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル、プロパンスルフィニル、シクロプロパンスルフィニル、シクロペンタンスルフィニル、シクロヘキサンスルフィニル等のハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状の $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、トルエンスルフィニルなどが挙げられる。

10

該「スルホン酸由来のアシル」としては、置換されていてもよい炭化水素基（例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基など）または置換されていてもよい複素環基（例えば、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基など）とスルホニル（ $-S(O)_2-$ ）とが結合したものの、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、シクロプロパンスルホニル、シクロペンタンスルホニル、シクロヘキサンスルホニル等のハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状の $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルなどが挙げられる。

20

該「ホスホン酸由来のアシル」としては、例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イルなどの、環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ- $C_1 - 4$ アルキル）ホスホノなどが挙げられる。

#### 【0022】

環Aにおける芳香環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、 $C_1 - 6$ アルキル（該 $C_1 - 6$ アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、モノ-またはジ-ベンジルカルバモイル、モノ-またはジ-フェネチルカルバモイル、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ、 $C_1 - 6$ アルカノイルアミノなどで置換されていてもよい）、フェニル（該フェニルはハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、スルホ基、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、アミノ、モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ、 $C_1 - 6$ アルカノイルアミノなどで置換されていてもよい）、アミノ基（該アミノはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルカノイル、ハロゲン化されていてもよいベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルホニルなどで置換されていてもよい）、水酸基（該水酸基はハロゲン原子もしくはハロゲン化されていてもよいフェニルで置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよいフェニルなどで置換されていてもよい）、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、チオール基（該チオール基はハロゲン原子もしくはハロゲン化されていてもよいフェニルで置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、ハロゲン化されていてもよいフェニルなどで置換されていてもよい）、カルバモイル、N-モノ置換カルバモイル、スルファモイル、N-モノ置換スルファモイル、カルボキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルスルホニルなどが好ましい。

30

40

#### 【0023】

環Aとしては、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいベンゼン環などが好ましく、なかでも置換されていてもよいベンゼン環がより好ましく、3位が置

50

換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよいベンゼン環が特に好ましい。

【0024】

前記式中、Xは置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレンを示す。

Xで示される「置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキレン」における $C_{1-4}$ アルキレンとしては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。

該 $C_{1-4}$ アルキレンが有していてもよい置換基としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基が有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられ（但し、オキソ基ではないことが好ましい）、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個（好ましくは1個）置換していてもよい。該 $C_{1-4}$ アルキレンが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよいフェニル、アミノ、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノなどが好ましい。

Xとしては置換されていてもよいメチレンが好ましく、無置換のメチレンが特に好ましい。

【0025】

前記式中、環Bは置換されていてもよい5員の含窒素芳香族複素環を示す。

該「5員の含窒素芳香族複素環」としては、例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール（1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール）、フラザン、オキサジアゾール（1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール）、トリアゾール（1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール）、テトラゾール等が挙げられる。該「5員の含窒素芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基が有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個（好ましくは1個）置換していてもよい。該「5員の含窒素芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ基などで置換されていてもよい）などが好ましい。

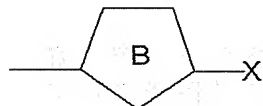
【0026】

環Bは該「5員の含窒素芳香族複素環」のいずれの置換可能な位置で環CおよびXと結合していてもよく、なかでも該「5員の含窒素芳香族複素環」（好ましくは、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、チアゾール環、イソオキサゾール環またはオキサジアゾール環）の構成炭素原子に環CおよびXが結合することが好ましい。

【0027】

なかでも、式(I)中、式

【化11】



が、式

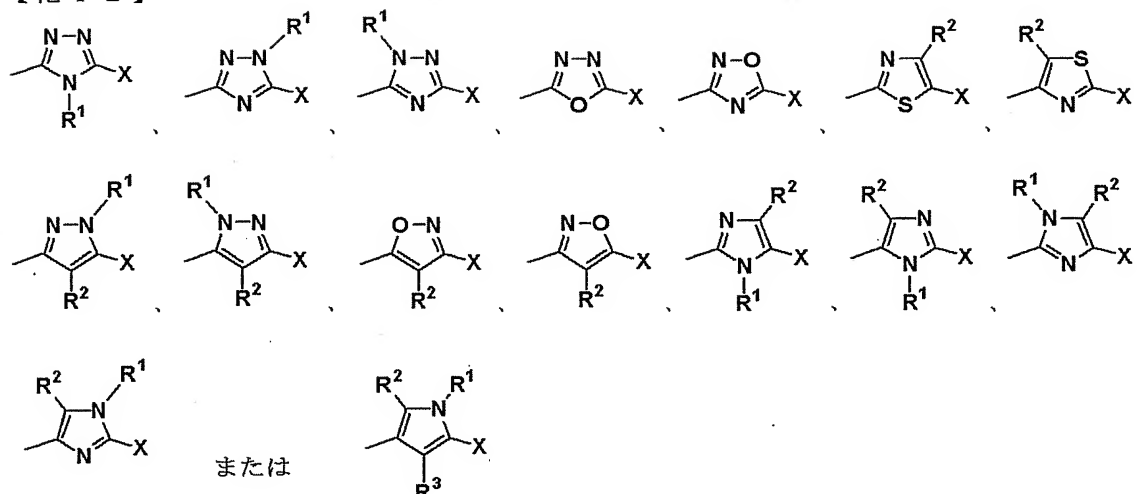
10

20

30

40

## 【化 1 2】

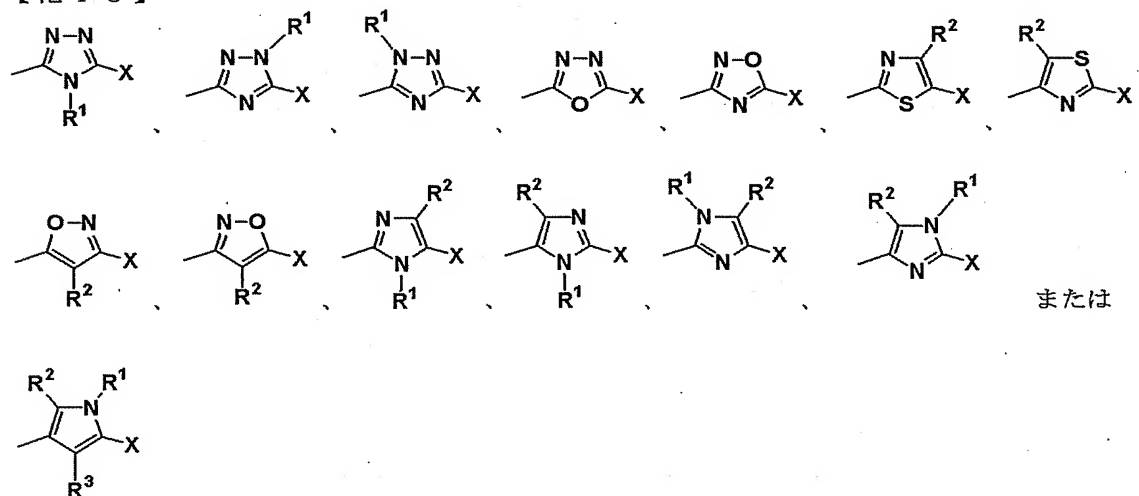


10

〔式中、 $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を示し、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基またはアシル基を示し、 $X$  は前記と同意義を示す。〕であることが好ましく、式

20

## 【化 1 3】



30

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕であることがより好ましい。

## 【0028】

$R^1$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環 A で示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

40

$R^1$  で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環 A で示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基などが挙げられる。

$R^1$  で示される「アシル基」としては、環 A で示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「アシル基」と同様の基などが挙げられる。

$R^1$  としては水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル（該  $C_{1-6}$  アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、スルファモイル、スルホ

50

基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ、 $C_1 - 6$ アルカノイルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルスルホニルなどで置換されていてもよい) またはハロゲン化されていてもよいフェニルなどが好ましい。

#### 【0029】

$R^2$  および  $R^3$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様の基などが挙げられる。

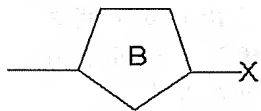
$R^2$  および  $R^3$  で示される「アシル基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「アシル基」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$  および  $R^3$  としては、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基などが好ましく、なかでも水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル (該 $C_1 - 6$ アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、スルファモイル、スルホ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ、 $C_1 - 6$ アルカノイルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルスルホニルなどで置換されていてもよい) またはハロゲン化されていてもよいフェニルなどが特に好ましい。

#### 【0030】

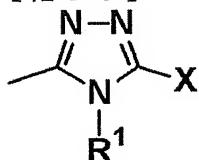
環Bで示される「置換されていてもよい5員の含窒素芳香族複素環」における「5員の含窒素芳香族複素環」としてはイミダゾール、ピラゾール、トリアゾールなどが特に好ましく、なかでもトリアゾール (とりわけ1, 2, 4-トリアゾール) が特に好ましく、なかでも、式(I)中、式

#### 【化14】



が、式

【化 15】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕であることがとりわけ好ましい。ここで、 $R^1$  としては水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、スルファモイル、スルホ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルスルフィニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルスルホニルなどで置換されていてもよい）またはハロゲン化されていてもよいフェニルなどが好ましい。

【0031】

前記式中、Yは置換されていてもよいイミノ、 $-O-$ または $-S(O)_n-$ （ $n$ は0、1または2を示す。）を示す。

Yで示される「置換されていてもよいイミノ」としては、式  $-N(R^4)-$ （式中、 $R^4$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基またはアシル基を示す。）で表される2価の基が好ましい。

$R^4$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

$R^4$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様の基などが挙げられる。

$R^4$ で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基などが挙げられる。

$R^4$ で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様の基などが挙げられる。

$R^4$ で示される「アシル基」としては、環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基としての「アシル基」と同様の基などが挙げられる。

Yとしては置換されていてもよいイミノ（例えば、式  $-N(R^4)-$  で表される基）が好ましく、なかでも $C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよいイミノ（ $-N(R^4)-$  において $R^4$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルキル）が特に好ましい。

Yが置換されたイミノである場合、イミノが有する置換基と環Aにおける「芳香環」が有する置換基とが結合して環を形成してもよい。

【0032】

前記式中、環Cは置換されていてもよい含窒素芳香族複素環を示す。

環Cで示される「置換されていてもよい含窒素芳香族複素環」における「含窒素芳香族複素環」としては、例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール（1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール）、フラザン、チアジアゾール（1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール）、トリアゾール（1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール）、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン（1,2,4-トリア

10

20

30

40

50

ジン、1,3,5-トリアジン)環等の5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環、および、例えばインドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ[1,2-b]ピリダジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン等の8~16員(好ましくは8~12員)の含窒素芳香族縮合複素環などが挙げられ、5ないし6員の含窒素芳香族単環式複素環が好ましい。

該「含窒素芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよい芳香環」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基が有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし4個(好ましくは1ないし2個)置換していてもよい。該「含窒素芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、スルファモイル、スルホ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル、ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1-4$ アルキル、ハロゲン化されていてもよいフェニル、アミノ、モノ-またはジ- $C_1-4$ アルキルアミノ、 $C_1-6$ アルカノイルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキルスルフィニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキルスルホニルなどが好ましい。

また、環Cで示される「置換されていてもよい含窒素芳香族複素環」における「含窒素芳香族複素環」が互いに隣接する2以上の置換基を有する場合、置換基同士が結合して環(例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの $C_4-8$ シクロアルカン環、ベンゼン環など)を形成していてもよい。

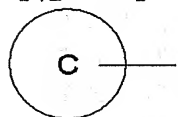
#### 【0033】

環Cは該「含窒素芳香族複素環」のいずれの置換可能な位置で環Bと結合していてもよく、なかでも該「含窒素芳香族複素環」の構成炭素原子で環Bと結合することが好ましい。

#### 【0034】

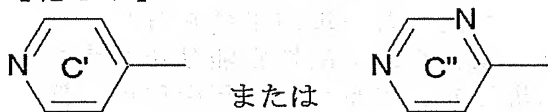
環Cとしては、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいピリミジン環が好ましく、なかでも、式(I)中、式

#### 【化16】



が、式

#### 【化17】



または

〔式中、環C'および環C''はそれぞれ置換されていてもよい。〕であることが好ましい。

環C'および環C''がそれぞれ有していてもよい置換基としては、環Cが有していても



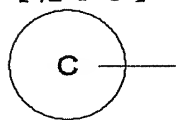
よい置換基と同様の基が挙げられ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルバモイル、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、スルファモイル、スルホ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキル、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキル、ハロゲン化されていてもよいフェニル、アミノ、モノーまたはジ- $C_1 - 4$  アルキルアミノ、 $C_1 - 6$  アルカノイルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキルスルフィニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキルスルホニルなどが好ましい。

ピリジン環を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。

#### 【0035】

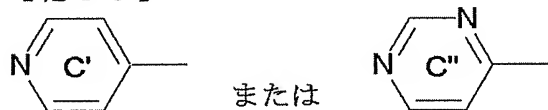
本発明における式 (I) で表される化合物としては、例えば、環 A が置換されていてもよいカルバモイル基などで置換されたベンゼン環であり、環 B が  $C_1 - 6$  アルキルなどで置換されていてもよい 1, 2, 4-トリアゾール環であり、環 C が置換されていてもよいピリジルまたは置換されていてもよいピリミジルであり（より好ましくは、式

#### 【化 18】



が、式

#### 【化 19】



〔式中、環 C' は水酸基で置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキル基またはエステル化されたカルボキシル基などで置換されていてもよい。〕であり）、X がメチレンであり、Y が  $-NH-$  である化合物などが好ましい。

#### 【0036】

式 (I) で表される化合物の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、 $t$ -ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が



挙げられる。

【0037】

化合物(I)の製造法について以下に述べる。

本発明の化合物(I)は、例えば以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法等により得られる。

なお、式中の化合物(II)～(IX)は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば、式(I)で表される化合物の塩と同様のものなどが用いられる。

また、各工程で得られた化合物は反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

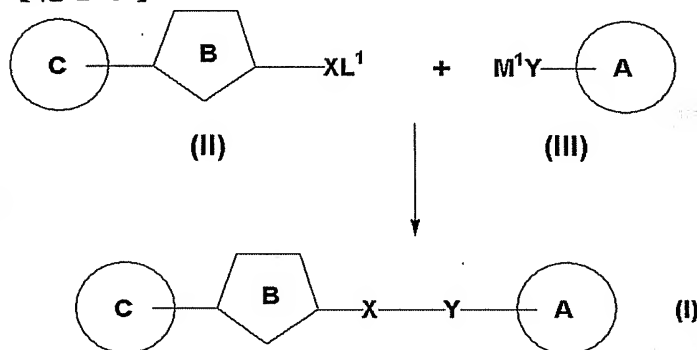
10

以下にその反応式の略図を示すが、略図中の化合物の各記号は前記と同意義を示す。

【0038】

【方法A】

【化20】

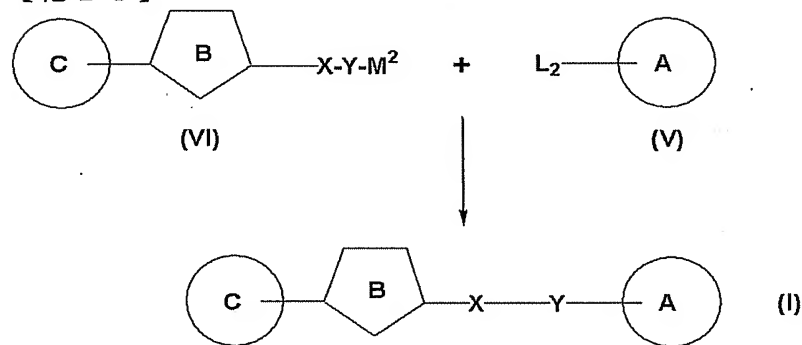


20

【0039】

【方法B】

【化21】

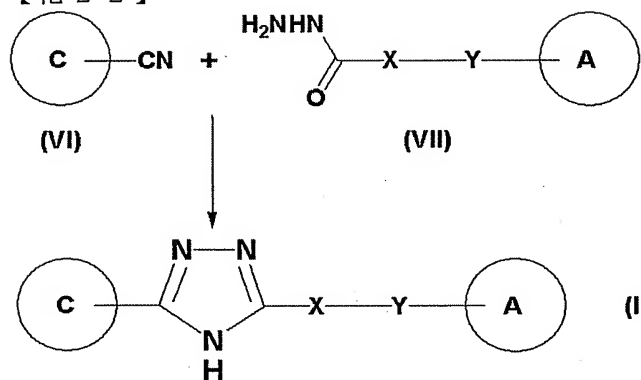


30

【0040】

【方法C】

【化 2 2】

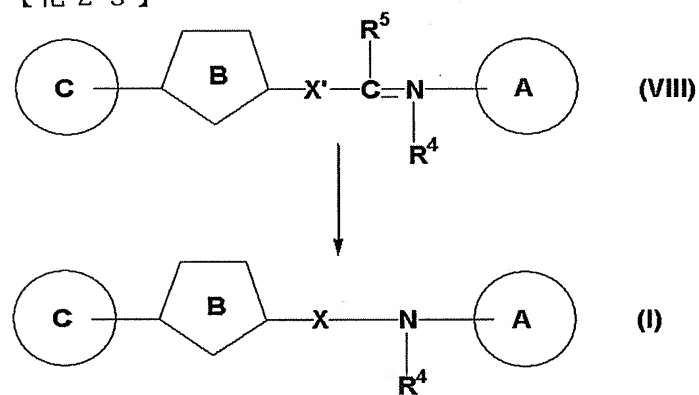


10

【0041】

[方法 D]

【化 2 3】

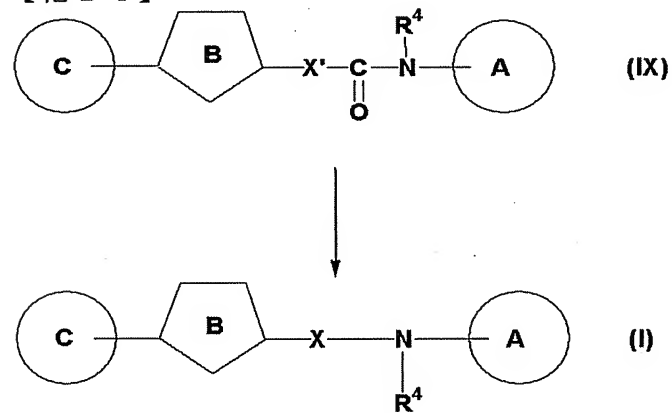


20

【0042】

[方法 E]

【化 2 4】



30

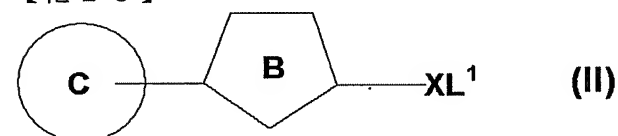
40

【0043】

[方法 A]

式 (II)

【化 2 5】

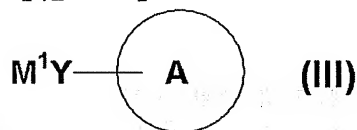


〔式中、L<sup>1</sup> は脱離基（例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）ある

50

いはスルホン酸の反応性誘導体（例、スルホン酸エステル、活性スルホン酸アミド（例、1,2,4-トリアゾリド、イミダゾリド等）、4級アミンスルホニル体（例、N-メチルピロリジニウム塩等）、ビススルホニルイミド（例、N-フェニルビススルホニルイミド等）等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（II）又はその塩と、式（III）

【化26】



10

〔式中、 $M^1$  は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、カリウム、ナトリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（III）又はその塩とを反応させることによって化合物（I）を製造することができる。

【0044】

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等）、カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

20

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えば、ギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の $C_{1-6}$ 低級脂肪酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン、トリ（n-プロピル）アミン、トリ（n-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

30

本反応において、化合物（III）に対して化合物（II）を0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量用いる。

反応温度は $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 170^\circ\text{C}$ である。

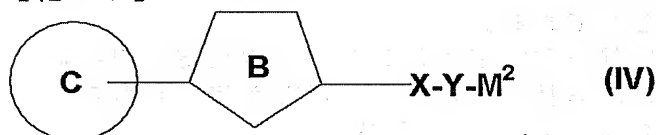
40

反応時間は化合物（II）又は（III）の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

【0045】

【方法B】

【化27】

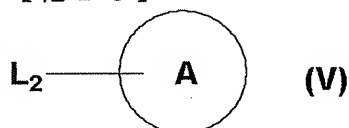


〔式中、 $M^2$  は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、カリウム、ナトリウム、セ

50

シウムなど)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウムなど)または脱離基(例えば、トリメチルシリル基など)を、他の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物(IV)又はその塩と、式(V)

【化28】



〔式中、 $L^2$ は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(V)又はその塩とを反応させることによって化合物(I)を製造することができる。 $L^2$ で示される脱離基としては、 $L^1$ で示される脱離基と同様の基などが用いられる。

10

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基の存在下に行われる。本反応で用いる溶媒、塩基としては前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

反応温度は $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ である。

反応時間は化合物(IV)又は(V)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約24時間である。

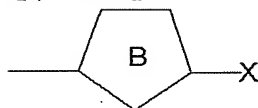
【0046】

〔方法C〕

式(I)において、式

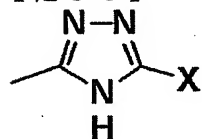
20

【化29】



が、式

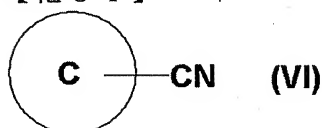
【化30】



30

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕である場合、

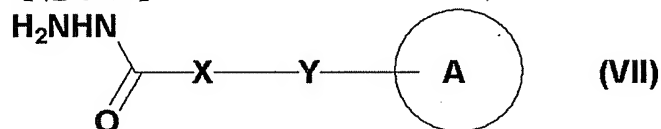
【化31】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(VI)又はその塩と、式(VII)

【化32】

40



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(VII)またはその塩とを反応させることによって化合物(I)を製造することができる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基の存在下に行われる。本反応で用いる溶媒、塩基としては前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

反応温度は $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ である。

反応時間は化合物(IV)又は(V)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異

50

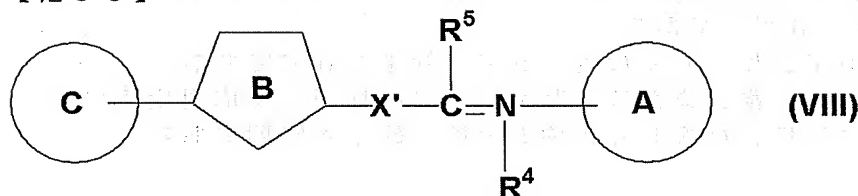
なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約24時間である。

【0047】

【方法D】

式(I)において、Yが置換されていてもよいイミノである場合、

【化33】



10

〔式中、 $R^5$  は水素原子またはXで表される「置換されていてもよい $C_1 - 4$  アルキレン」における $C_1 - 4$  アルキレンが有していてもよい置換基を示し、 $X'$  は置換されていてもよい $C_1 - 3$  アルキレンを示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(VIII) またはその塩を還元して、化合物(I)を製造することができる。

本還元反応は還元剤の存在下に行われる。ここで還元剤としては、水素、金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムおよびカルシウム等のアルカリおよびアルカリ土類金属、例えば亜鉛-アマルガム、アルミニウム-アマルガム、亜鉛-銅合金、塩化クロム(II)、硫酸クロム(II)、酢酸クロム(II)、過塩素酸クロム(II)、塩化チタン(III)、ヨウ化サマリウム等の金属塩、例えば水素化ジブチルアルミニウム、水素化トリ-n-トリブチルスズ、トリエチルシラン等の金属水素化物、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ-s-ブチルホウ素リチウム、水素化トリシアミルホウ素リチウム、水素化トリ-s-ブチルホウ素カリウム、水素化トリシアミルホウ素カリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素カルシウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-t-ブトキシアルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物、例えばボラン、ボラン-THF錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-アンモニア錯体、ボラン-t-ブチルアミン錯体、ボラン-ジメチルアミン錯体、ボラン-ピリジン錯体、テキシルボラン、ジシアミルボラン、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、カテコールボラン、イソピノカンフェニルボラン、ジイソピノカンフェニルボラン等のボラン誘導体、亜リン酸トリメチル、例えば亜リン酸トリ-n-ブチル、三ヨウ化リン、四ヨウ化ニリンなどのリン化合物、無水ヒドラジン、ヒドラジン水和物、ヨウ化トリメチルシラン等が挙げられる。

20

30

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば液体アンモニア、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等)、エステル類(例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、カルボン酸類(例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類(例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類(例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

40

反応は化合物(VIII)に対して還元剤は0.1~20当量、好ましくは約0.4~10当量、塩基は0.1~20当量、好ましくは0.4~10当量が用いられる。

50

本反応は必要により金属塩、酸、または塩基の存在下に行なってもよく、そのような金属塩としては、例えば塩化セリウム（I I I）、塩化コバルト（I I）、塩化ニッケル（I I）、塩化亜鉛、塩化チタン、塩化スズ（I I）、塩化ロジウム、塩化カドミウム、ビスアセチルアセトナート銅（I I）、ヨウ化銅（I）等が用いられ、酸としては、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が用いられ、塩基としてはジエチルアミン等が用いられる。これら金属塩、酸、または塩基の使用量は化合物（VIII）に対して0.1～20当量、好ましくは0.5～10当量である。

反応温度は約-10℃～約250℃、好ましくは約-5℃～約150℃である。

反応時間は化合物（VIII）、金属塩、酸、または塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約50時間、好ましくは約5分間～約24時間である。

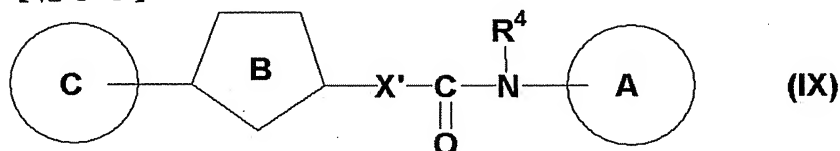
10

【0048】

【方法E】

式（I）において、Yが置換されていてもよいイミノである場合、

【化34】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（IX）またはその塩を還元して、化合物（I）を製造することができる。

20

本還元反応は還元剤の存在下に行われる。ここで還元剤としては、方法Dで述べた還元剤と同様のものなどが用いられる。

本還元反応は一般に溶媒中で行われ、必要により金属塩、酸、または塩基の存在下に行われる。本反応で用いる溶媒、金属塩、酸、塩基としては前記した方法Dで述べた溶媒、金属塩、酸、塩基と同様のものなどが用いられる。

【0049】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著）に記載の方法などに準じて行えばよい。

30

【0050】

上記の反応に、さらに所望により公知の加水分解反応、脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、酸化反応、環化反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々単独あるいはその二以上を組み合わせる行うことによって化合物（I）は製造できる。

化合物（I）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、液性変換、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離、精製することができる。

40

【0051】

化合物（I）が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

【0052】

化合物（I）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

50

化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、t-ブチル化された化合物等)；化合物 (I) のヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のヒドロキシル基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

#### 【0053】

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物 (I) に包含される。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単品として得ることができる。

#### 【0054】

化合物 (I) は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物 (I) に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物 (I) は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物 (I) に包含される。

同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識された化合物も、化合物 (I) に包含される。

#### 【0055】

本発明の剤は、毒性（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性など）が低く安全であり、GRK 阻害作用、とりわけ強力な GRK 2 阻害作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）に対して、例えば、心疾患（心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、心房性および心室性不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全移行、高血圧症、肺性心、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、人工心肺手術後の心機能低下、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、骨疾患（骨折、再骨折、骨変形・変形脊椎症、骨肉腫、骨髄腫、骨形成不全、側弯症等の非代謝性骨疾患、骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異常栄養症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、炎症性疾患（網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等の糖尿病性合併症；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊椎炎、骨膜炎等の

関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、薬物依存、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、虚血性末梢循環障害、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病など）、糖尿病性合併症（神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害など）、尿失禁、代謝・栄養障害（肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病、耐糖能異常、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症、など）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、内臓肥満症候群、男性または女性の性機能障害等の予防・治療など、ならびにG蛋白共役型受容体との関連が深い疾患、例えば、味覚障害、嗅覚障害、血圧日内変動異常、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、糖尿病性ネフロパシー、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、憩室炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂など）、血液・造血器疾患（赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、固形腫瘍、腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルト・ヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、感染症（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患などの予防又は治療に有用であり、中でも心不全等の予防又は治療に使用することが望ましい。ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞、狭心症発作、心臓バイパス術、血栓溶解療法および冠血管再建術後の予後の治療などが含まれ、また、心不全の治療という概念には、心不全の進展抑制や重症化抑制、あるいは重症心不全に対する非薬物療法（大動脈内バルーンパンピング、補助人工心臓、バチスタ術、細胞移植、遺伝子治療、心臓移植等）施行時における心機能の維持なども含まれる。本発明の剤を心不全等の予防又は治療に適用する際には、虚血性心疾患、心筋症、高血圧症などの原因疾患の違いや収縮不全、拡張不全などの症状の違いによらず、降圧、頻脈、腎血流低下などの副作用なしに短期間の投薬で心収縮性や心弛緩性の改善が得られることが期待され、更に、短期的な心機能の改善に加えて長期的な予後（生存率改善、心事故率低下

10

20

30

40

50



等)の改善が得られることが期待される。

【0056】

本発明化合物は、単独で、または常法（例えば、日本薬局方記載の方法等）に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明化合物の医薬組成物中の含有量は、組成物全体の約0.01ないし11重量%、好ましくは約2ないし85重量%である。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば心不全治療剤として、成人（体重約60kg）に対し、経口剤として投与する場合、有効成分である化合物（I）として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300、さらに好ましくは約10ないし200であって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0057】

また、本発明の化合物は、適宜、通常心不全治療に用いられる薬剤、例えば、ジギタリス、カテコラミン（例、ドブタミン、ドパミン、デノパミン、ザモテロール等）、 $\beta$ 遮断薬（ピソプロロール、カルベジロール等）、硝酸薬（ニトログリセリン等）、ヒドララジン、Ca拮抗薬（アムロジピン等）、ACE阻害薬（エナラプリル等）、AII拮抗薬（カンデサルタン等）、利尿薬（フロセミド等）、PDE阻害薬（ミルリノン等）、Ca感受性増加薬（ピモベンダン等）、血栓溶解薬（t-PA等）、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン等）、抗血小板薬（アスピリン等）、抗不整脈薬（アミオダロン等）、HMG-CoA還元酵素阻害薬（アトロバスタチン、シンバスタチン等）、 $\alpha$ 遮断薬（プラゾシン等）、心房利尿ペプチド、NEP阻害薬（ファシドトリル等）、エンドセリン拮抗薬（ボセンタン等）、アルドステロン拮抗薬（スピロノラクトン等）、バソプレシン拮抗薬（コニバプタン等）、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬、等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適宜配合して使用することができる。更に、重症心不全に対する非薬物療法、例えば、補助循環法（大動脈内バルーンポンピング、補助人工心臓等）、バチスタ術、心臓移植等と併用して使用することができる。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF $\alpha$ 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド $\beta$ ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、 $\beta$ 受容体やアデニレートサイクレースなどのシグナル伝達系に関連する遺伝子を用いた治療法、 $\beta$ ARKctや $\beta$ アレスチンなどGRKと関連する遺伝子を用いた治療法、NF $\kappa$ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）や筋肉への分化能を有する他の細

胞（胚幹細胞、筋芽細胞など）の移植を利用した血管および心筋新生療法と併用することも可能である。

#### 【0058】

投与形態としては、例えば、（1）本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬物の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬物を0.01～100重量部用いればよい。

#### 【発明の効果】

#### 【0059】

本発明のGRK阻害剤は、心不全などの各種疾病に対して優れた予防・治療効果を示す。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0060】

本発明をさらに以下の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明するが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F<sub>254</sub>または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60（70ないし230メッシュ）またはキーゼルゲル60（230ないし400メッシュ）、もしくは和光純薬社製ワコーゲルC-300（45～75μM）を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカNH-DM1020（100ないし200メッシュ）を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型、あるいはMercury 300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトをδ値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTIR-8200PC型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において（ ）内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

s	: シングレット (singlet)
d	: ダブルレット (doublet)
t	: トリプレット (triplet)
q	: クワルテット (quartet)
dd	: ダブル ダブルレット (double doublet)
dt	: ダブル トリプレット (double triplet)
dq	: ダブル クワルテット (double quartet)
ddd	: ダブル ダブル ダブルレット (double double doublet)
td	: トリプル ダブルレット (triple doublet)
tt	: トリプル トリプレット (triple triplet)
m	: マルチプレット (multiplet)
br	: ブロード (broad)

brs : ブロード シングレット (broad singlet)  
 J : カップリング定数 (coupling constant)  
 mp : 融点  
 dec. : 分解  
 Anal. : 元素分析  
 Calcd. for : 計算値  
 Found. : 実測値

W S C : 水溶性カルボジイミド

T H F : テトラヒドロフラン

D M F : ジメチルホルムアミド

D B U : 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン

【0061】

#### 実施例 1

4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

#### a) ピリジン-4-カルボキシイミドヒドラジド

4-シアノピリジン (15 g) をジエチルエーテル (25 mL)、エタノール (20 mL) に溶かし、氷冷下、無水ヒドラジン (30 g) を滴下した。室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取、ジエチルエーテル、エタノールで洗い題記化合物 18.9 g (収率 96%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 5.34 (2H, br), 5.71 (2H, br), 7.62 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.50 (2H, d, J = 6.2 Hz).

#### b) 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン

ピリジン-4-カルボキシイミドヒドラジド (6.0 g)、DBU (5 mL) を THF (250 mL) とジクロロメタン (400 mL) からなる混合溶媒に溶かした溶液に、氷冷下、塩化クロロアセチル (3.5 mL) を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した淡褐色粉末をろ取り水洗後乾燥した。得られた粉末をエタノール (500 mL) に溶かし、酢酸 (4 mL) を加え、5時間還流した。溶媒を留去し、残渣に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去し題記化合物 4.0 g (収率 47%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (2H, s), 7.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.74 (2H, d, J = 6.0 Hz).

#### c) 4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

水素化ナトリウム (42 mg、60%油性) をヘキサンで洗浄後、DMF (5 mL) に懸濁し、氷冷下、N-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセタミド (0.24 g) を加え、室温で15分間攪拌した。次いで4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (100 mg) を加え、混合物を70℃で3時間加熱した。反応混合物を氷冷下、クエン酸水溶液中に注いだ後、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製し題記化合物 22 mg (収率 15%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 4.53 (2H, s), 6.61 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (2H, d, J = 4.9 Hz), 8.65 (2H, d, J = 4.9 Hz).

【0062】

10

20

30

40

50

## 実施例 2

4-クロロ-N-メチル-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (100 mg) を 4-クロロ-N-メチルアニリン (1 mL) に加え混合物を、70℃で一晩加熱した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、題記化合物 70 mg (収率 46%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.04 (3H, s), 4.69 (2H, s), 6.67 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.59 (2H, d, J = 6.2 Hz).

【0063】

## 実施例 3

2-メトキシ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を o-アニシジン (1 mL) に加え、混合物を 80℃で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、題記化合物 130 mg (収率 60%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (3H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.93 (1H, br), 6.49-6.53 (1H, m), 6.78-6.88 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.0 Hz), 11.14 (1H, br).

【0064】

## 実施例 4

3-メトキシ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (200 mg) を m-アニシジン (1 mL) に加え、混合物を 80℃で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し題記化合物 160 mg (収率 55%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (3H, s), 4.37 (1H, br), 4.64 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.20-6.29 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 1.4, 8.0 Hz), 7.09-7.17 (1H, m), 7.96 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.2 Hz), 11.20 (1H, br).

【0065】

## 実施例 5

4-メトキシ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を p-アニシジン (1 mL) に加え、混合物を 80℃で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し題記化合物 150 mg (収率 69%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74 (3H, s), 4.10 (1H, br), 4.60 (2H, s), 6.61 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.2 Hz), 11.28 (1H, br).

10

20

30

40

50

## 【0066】

## 実施例 6

4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

a) 4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)アニリン

4-クロロアニリン (5 g) および 4-メトキシベンズアルデヒド (4.8 mL) を 1, 2-ジクロロエタン (50 mL) に溶かした溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (16.6 g) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、溶媒を留去し題記化合物 8.9 g (収率 92%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 3.98 (1H, br), 4.22 (2H, s), 6.54 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz).

b) 4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg)、4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)アニリン (0.19 g)、炭酸カリウム (0.32 g) を DMF (4 mL) に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し題記化合物 50 mg (収率 16%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.74 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.15 (4H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 8.61 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz).

## 【0067】

## 実施例 7

3-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を 3-クロロアニリン (1 mL) に加え、8.0 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し題記化合物 100 mg (収率 45%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.48 (1H, br), 4.62 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.50-6.55 (1H, m), 6.64-6.66 (1H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.96 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.71 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 11.56 (1H, br).

## 【0068】

## 実施例 8

4-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

4-[[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg)、スルファニルアミド (200 mg)、炭酸水素ナトリウム (0.13 g) を DMF (1 mL) に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール

）で精製し題記化合物 40 mg（収率 15%）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.62 (2H, s), 6.72 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.01 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.0 Hz).

【0069】

#### 実施例 9

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg)、3-アミノベンゼンスルホンアミド (330 mg)、炭酸水素ナトリウム (200 mg) を DMF (1.5 mL) に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール）で精製し題記化合物 90 mg（収率 35%）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.60 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 7.17-7.32 (3H, m), 8.02 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.3 Hz).

【0070】

#### 実施例 10

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸エチル

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を 3-アミノ安息香酸エチル (1 mL) に加え、80℃で1時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール）で精製し題記化合物 200 mg（収率 80%）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60 (1H, br), 4.65 (2H, s), 6.81 (1H, dd, J = 2.6, 7.0 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.2 Hz), 11.68 (1H, br).

【0071】

#### 実施例 11

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸エチル (100 mg) および 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) をメタノール (15 mL) に加え、混合物を 60℃で一晩加熱した。反応混合物に 0℃で 1N 塩酸 (4 mL) を加え濃縮し、析出した結晶をろ取り水洗し、乾燥後、題記化合物 80 mg（収率 87%）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.51 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.61 (1H, br), 6.87 (1H, br), 4.65 (2H, s), 7.18-7.23 (3H, m), 7.91 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.66 (2H, d, J = 6.0 Hz).

【0072】

#### 実施例 12

N-[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) をアニリン (1 mL) に加え、混合物を 80℃で1時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール）で精製し題記化合物 120 mg（収率 62%）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35 (1H, br), 4.65 (2H, s), 6.66 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.0 Hz), 11.25 (1H, br).

【0073】

#### 実施例 13

1-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1 mL) に加え、混合物を 80℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール）で精製し題記化合物 130 mg（収率 58%）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.13 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.41 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.69 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.73 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 7.96 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.69 (2H, d, J = 6.2 Hz), 10.96 (1H, br).

【0074】

#### 実施例 14

3-アセタミド-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を 3-アミノアセトアニリド (1 g) に加え、混合物を 100℃ で 30 分間、次いで 150℃ で 30 分間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール）で精製し、題記化合物 80 mg（収率 34%）を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (3H, s), 4.48 (1H, br), 4.59 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, br), 7.94 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.67 (2H, d, J = 6.2 Hz).

【0075】

#### 実施例 15

3,4-メチレンジオキシー-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (150 mg) を 3,4-メチレンジオキシアニリン (1.5 mL) に加え、混合物を 80℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール）で精製し題記化合物 170 mg（収率 75%）を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57 (2H, s), 5.88 (2H, s), 6.06 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 6.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.0 Hz).

【0076】

#### 実施例 16

2-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン



4-〔3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル〕ピリジン (208 mg) と 2-クロロアニリン (1.0 mL) を混合させ、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチル) で精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、題記化合物 68 mg (収率 22%) を無色結晶として得た。

mp 174-178℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.69 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.01 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.71 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.27 (1H, m), 7.95 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.62 (2H, d, J = 5.4 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>: C, 58.85; H, 4.23; N, 24.51. Found: C, 58.85; H, 4.15; N, 24.48.

【0077】

#### 実施例 17

N-〔〔5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕メチル〕-3-(トリフルオロメチル) アニリン

4-〔3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル〕ピリジン (225 mg)、3-(トリフルオロメチル) アニリン (0.43 mL) 及び炭酸水素ナトリウム (194 mg) をアセトン (2 mL) に混合させ、70℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチル) で精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、題記化合物 132 mg (収率 36%) を無色結晶として得た。

mp 186-189℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.53 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.86-6.95 (4H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.65 (2H, d, J = 5.1 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>: C, 56.43; H, 3.79; N, 21.93. Found: C, 56.37; H, 3.80; N, 21.70.

【0078】

#### 実施例 18

4-クロロ-N-〔〔5-(2-メチル-4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル〕メチル〕アニリン

##### a) 2-メチル-4-ピリジンカルボキシアルデヒド

2,4-ジメチルピリジン (9.27 g) を THF (100 mL) に溶かした溶液にアルゴン下で、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 60 mL) を -78℃ で 25 分かけて滴下し、-78℃ でさらに 35 分間攪拌した。混合物に -78℃ でジエチルアミン (13.4 mL) を 25 分かけて滴下し、さらに DMF (13.4 mL) を 25 分かけて滴下した後、混合物を -78℃、アルゴン下で 1.5 時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 mL) を加え混合物をクロロホルム (100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下した。残渣をジクロロメタン (100 mL) に溶かした溶液を、過ヨウ素酸ナトリウム (55.5 g) を水 (200 mL) に溶かした水溶液に 0℃ で滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で 8N 水酸化ナトリウム水溶液を加え水層の pH=9-10 とした後、混合物を濾過した。分離した有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶かし、水 (100 mL) で 3 回洗浄し、さらに飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、題記化合物 9.64 g (収率 92%) を橙色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (3H, s), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 10.06 (1H, s).

##### b) 2-メチル-4-ピリジンカルボニトリル



2-メチル-4-ピリジンカルボキシアルデヒド(2.42 g)をアセトニトリル(25 mL)に溶かした溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(1.67 g)を1N水酸化ナトリウム水溶液(24 mL)に溶かした溶液を室温で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮、乾固し、残渣に無水酢酸(25 mL)を加え混合物を1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣に水(10 mL)を加え氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)を加えた後、酢酸エチル(50 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製し、題記化合物1.54 g(収率65%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64 (3H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.40 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

c) 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン

2-メチル-4-シアノピリジン(1.04 g)へ無水ヒドラジン(1.35 mL)を加えた。混合物を50℃で11.5時間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮後、得られた油状物をTHF(10 mL)及びジクロロメタン(10 mL)に混合させ、DBU(0.97 mL)を加えた。混合物にクロロアセチルクロリド(0.70 mL)を0℃に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水(30 mL)を加え酢酸エチル(100 mL、2×50 mL)で抽出した。水層に塩化ナトリウムを飽和するまで溶かし、THF(2×50 mL)で抽出した。有機層を併せ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール(100 mL)に溶解させ、酢酸(1.0 mL)を加え、混合物を90℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル(200 mL)を加え混合物を飽和食塩水(75 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物251 mg(収率14%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.61 (3H, s), 4.79 (2H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz).

d) 4-クロロ-N-[[5-(2-メチル-4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン(224 mg)及び4-クロロアニリン(1.37 g)をアセトン(1.5 mL)に混合させ、90℃で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100 mL)を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)ついで飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶を行い、題記化合物215 mg(収率67%)を無色結晶として得た。

mp 146-147℃.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.60 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.59-6.65 (2H, m), 7.06-7.11 (2H, m), 7.82 (1H, dd,  $J = 5.3, 1.1$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz).

【0079】

実施例19

N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]-4-(トリフルオロメチル)アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン(224 mg)及び4-(トリフルオロメチル)アニリン(1.0 mL)を混合させ、90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(150 mL)を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)ついで飽和食塩水(30 mL)で洗浄した。有機層を

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶を行い、題記化合物 131 mg（収率36%）を無色結晶として得た。  
mp 218-219°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.61 (2H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.64 (2H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>: C, 56.43; H, 3.79; N, 21.93. Found: C, 56.18; H, 3.72; N, 21.62.

## 【0080】

## 実施例 20

3, 4-ジクロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (195 mg) 及び 3, 4-ジクロロアニリン (1.62 g) をアセトン (1.5 mL) に混合させ、90°Cで2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンで再結晶を行い、題記化合物 46 mg（収率14%）を無色結晶として得た。

mp 214-220°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.53 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (2H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.64 (2H, d, J = 6.0 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>: C, 52.52; H, 3.46; N, 21.87. Found: C, 52.36; H, 3.66; N, 21.97.

## 【0081】

## 実施例 21

3-[N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ピリジン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (152 mg) 及び 3-アミノピリジン (735 mg) をアセトン (1.0 mL) に混合させ、90°Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (100 mL) ついでジクロロメタン (2×30 mL) で抽出した。有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝4：1）で精製し、題記化合物 46 mg（収率23%）を淡黄色結晶として得た。

mp 248-253°C (dec.). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.60 (2H, s), 7.08 (1H, ddd, J = 8.3, 2.9, 1.4 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 8.3, 4.7, 0.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.00-8.03 (1H, m), 8.02 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.64 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz).

## 【0082】

## 実施例 22

4-フルオロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (356 mg) 及び 4-フルオロアニリン (2.0 g) を DMF (2.0 mL) に混合させ、90°Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (200 mL、50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチル）で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物 317 mg（収率64%）を無色結晶として得た。

mp 194-199°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.52 (2H, s), 6.60-6.65 (2H, m), 6.83-6

10

20

30

40

50

.89 (2H, m), 8.02 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz), 8.62 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{12}FN_5 \cdot 0.1H_2O$ : C, 62.03; H, 4.54; N, 25.84. Found: C, 61.78; H, 4.57; N, 25.74.

## 【0083】

## 実施例 23

4-クロロ-3-ニトロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (2.23 g) 及び 4-クロロ-3-ニトロアニリン (19.8 g) を DMF (12 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (500 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 mL) ついで飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物 1.01 g (収率 27%) を黄色結晶として得た。

mp 241-242℃.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.59 (2H, s), 6.88 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.02 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.64 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{11}ClN_6O_2$ : C, 50.84; H, 3.35; N, 25.41. Found: C, 50.72; H, 3.46; N, 25.39.

## 【0084】

## 実施例 24

3-アミノ-4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-クロロ-3-ニトロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (756 mg)、還元鉄 (894 mg) 及び塩化カルシウム (127 mg) を 85%エタノール (30 mL) に混合させ、90℃で3時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄後、濾液と洗液を併せ減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (200 mL) を加え、混合物を水 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物 587 mg (収率 85%) を淡黄色結晶として得た。

mp 192-195℃.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.49 (2H, s), 6.03 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.3$  Hz), 6.23 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz), 8.00-8.02 (2H, m), 8.62 (2H, dd,  $J = 6.0, 1.5$  Hz). Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{13}ClN_6 \cdot 1/7H_2O$ : C, 55.44; H, 4.41; N, 27.71. Found: C, 55.79; H, 4.43; N, 27.31.

## 【0085】

## 実施例 25

3-アセタミド-4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-アミノ-4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (180 mg)、酢酸 (0.30 mL)、WSC (172 mg) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (9.2 mg) を DMF (6.0 mL) に混合させ、室温で11.5時間攪拌した。反応混合物に水 (75 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL、50 mL) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、題記化合物 135 mg (収率 66%) を無色結晶として得た。

mp 228-238℃.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2.14 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.48 (1H, d

, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.02 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.63 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz).

【0086】

#### 実施例 26

N-メチル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (288 mg) 及び 3-アミノ-N-メチルベンズアミド (1.11 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (150 mL、3×50 mL) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール = 85:15) で精製し、酢酸エチルでから再結晶を行い題記化合物 216 mg (収率 47%) を無色結晶として得た。

mp 238-239℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.87 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.02 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz).

【0087】

#### 実施例 27

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (291 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (1.06 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (200 mL、100 mL) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール = 10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 207 mg (収率 36%) を無色結晶として得た。

mp 179-180℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.53 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.82-6.84 (1H, m), 7.12-7.30 (8H, m), 8.02 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.3 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O: C, 68.10; H, 5.30; N, 21.66. Found: C, 67.98; H, 5.35; N, 21.37.

【0088】

#### 実施例 28

3-フェノキシ-N-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (283 mg) 及び 3-フェノキシアニリン (1.35 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (150 mL) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール = 10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 226 mg (収率 45%) を無色結晶として得た。

mp 185-187℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.51 (2H, s), 6.25 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.27-6.29 (1H, m), 6.41-6.44 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 8.00 (2H, d, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.0 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O: C, 69.96; H, 4.99; N, 20.40. Found: C, 69.59; H, 5.13; N, 20.20.

10

20

30

40

50

## 【0089】

## 実施例29

3-ベンジルオキシ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン  
 4-[[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン(288 mg)及び3-(ベンジルオキシ)アニリン(1.47 g)をDMF(1.5 mL)に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(150 mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し題記化合物323 mg(収率61%)を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.52(2H, s), 4.99(2H, s), 6.25-6.35(3H, m), 7.01(1H, t, J = 8.0 Hz), 7.22-7.42(5H, m), 8.03(2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.63(2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz).

## 【0090】

## 実施例30

3-ヒドロキシメチル-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン  
 4-[[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン(304 mg)及び3-アミノベンジルアルコール(946 mg)をDMF(1.5 mL)に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(150 mL、5×50 mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物218 mg(収率50%)を灰色結晶として得た。

mp 175-178℃. <sup>1</sup>H-NMR(300 Hz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.49(2H, s), 4.56(2H, s), 6.55-6.58(1H, m), 6.66-6.69(2H, m), 7.10(1H, t, J = 8.0 Hz), 8.03(2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.63(2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O: C, 63.23; H, 5.45; N, 24.58. Found: C, 63.38; H, 5.44; N, 24.25.

## 【0091】

## 実施例31

3-ベンズアミド-4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン  
 3-アミノ-4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン(182 mg)、安息香酸(162 mg)、WSC(278 mg)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物(19 mg)をDMF(6.0 mL)に混合させ、室温で18.5時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(92 mg)、メタノール(1.5 mL)及び水(4.5 mL)を順次加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に水(50 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(100 mL、30 mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1ついでヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物123 mg(収率50%)を無色結晶として得た。

mp 223-224℃. <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.23(2H, s), 6.43(1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.69(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.35(3H, m), 7.42-7.44(2H, m), 8.02(2H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.63(2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz).

Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O·0.1AcOEt: C, 62.13; H, 4.34; N, 20.32. Found: C, 61.97; H, 4.36; N, 20.05.

## 【0092】

## 実施例 3 2

N-ベンジル-N-メチル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

## a) N-ベンジル-N-メチル-3-ニトロベンズアミド

3-ニトロ安息香酸 (1.67 g)、N-メチルベンジルアミン (1.33 g)、WSC (2.30 g) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.15 g) を DMF (20 mL) に混合させ、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え、水 (3 × 200 mL) 及び飽和食塩水 (75 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し題記化合物 2.70 g (定量的) を黄色油状物として得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.89 (1.5H, s), 3.09 (1.5H, s), 4.50 (1H, s), 4.78 (1H, s), 7.16 (1H, brs), 7.36-7.42 (4H, m), 7.61-7.65 (1H, m), 7.79 (1H, brs), 8.28 (1H, brs), 8.33 (1H, s).

## b) 3-アミノ-N-ベンジル-N-メチルベンズアミド

N-ベンジル-N-メチル-3-ニトロベンズアミド (2.70 g)、塩化カルシウム (0.55 g) 及び還元鉄 (3.35 g) を 85% エタノール (50 mL) に混合させ、85 °C で 70 分間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、メタノールで洗浄した。濾液と洗液を併せ減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、混合物を水 (2 × 100 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 → 1:1 → 1:2 → 酢酸エチル) で精製し題記化合物 2.12 g (収率 88%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86 (1.5H, s), 3.00 (1.5H, s), 3.74 (2H, s), 4.53 (1H, s), 4.74 (1H, s), 6.70 (1H, br), 6.76 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.16 (2H, br), 7.29-7.34 (4H, m).

## c) N-ベンジル-N-メチル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (304 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジル-N-メチルベンズアミド (2.10 g) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL)、水 (75 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製し題記化合物 392 mg (収率 63%) を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.80 (1.5H, s), 2.93 (1.5H, s), 4.48 (1H, s), 4.53 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.69 (1H, s), 6.67-6.77 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 8.00 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz).

【0093】

## 実施例 3 3

4-クロロ-N-[[2-(4-ピリジル)チアゾール-4-イル]メチル]アニリン

## a) 4-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]ピリジン

4-ピリジンカルボチオアミド (2.50 g) 及び 1, 3-ジクロロアセトン (2.53 g) を エタノール (30 mL) に混合させ、90 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) 及び飽和食塩水 (3 × 75 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒

を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：2）で精製し、酢酸エチルでから再結晶を行い、題記化合物 1.34 g（収率 35%）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.77 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.81 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.72 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz).

b) 4-クロロ-N-[[2-(4-ピリジル)チアゾール-4-イル]メチル]アニリン

4-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]ピリジン (500 mg) 及び 4-クロロアニリン (1.51 g) を DMF (4.0 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、水 (2×100 mL) ついで飽和食塩水 (75 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 416 mg（収率 58%）を無色結晶として得た。

mp 110-113℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.40 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.52 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.58-6.63 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.24 (1H, t,  $J = 0.9$  Hz), 7.79 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.70 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$ : C, 59.70; H, 4.01; N, 13.92. Found: C, 59.47; H, 3.87; N, 13.69.

【0094】

#### 実施例 3.4

4-クロロ-3-フェニルアセトアミド-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-アミノ-4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (210 mg)、フェニル酢酸 (238 mg)、WSC (402 mg) 及び 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (21 mg) を DMF (7.0 mL) に混合させ、室温で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (145 mg)、メタノール (1.5 mL) 及び水 (1.5 mL) を順次加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え、混合物を水 (3×100 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルでから再結晶を行い題記化合物 184 mg（収率 63%）を無色結晶として得た。

mp 199-201℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.73 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.19 (1H, brs), 7.25-7.34 (5H, m), 8.00 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.61 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.81; H, 4.60; N, 19.98. Found: C, 62.62; H, 4.51; N, 19.90.

【0095】

#### 実施例 3.5

N-ベンジル-3-[[[2-(4-ピリジル)チアゾール-4-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]ピリジン (439 mg)、N-ベンジル-3-[(トリフルオロアセチル)アミノ]ベンズアミド (718 mg) 及び炭酸カリウム (462 mg) を DMF (10 mL) に混合させ、80℃で7時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (308 mg) 及び水 (5.0 mL) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水 (150 mL) 加え、混合物を酢酸エチル (300 mL、50 mL) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： 50



酢酸エチル = 3 : 1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルでから再結晶を行い題記化合物 429 mg (収率 51%) を淡黄色結晶として得た。

mp 136-140°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57 (3H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.36 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18-7.37 (8H, m), 7.79 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.69 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 68.67; H, 5.06; N, 13.93. Found: C, 68.37; H, 5.06; N, 13.67.

【0096】

### 実施例 36

3-(2-フェニルエトキシ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

10

#### a) 3-(2-フェニルエトキシ)ニトロベンゼン

3-ニトロフェノール (7.00 g) 及び炭酸カリウム (31.3 g) を DMF (100 mL) に混合させ、室温で 15 分間攪拌後、(2-ブロモエチル)ベンゼン (37.2 g) を加え、混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (800 mL) を加え、混合物を水 (3 × 300 mL) ついで飽和食塩水 (150 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 → 3 : 1) で精製し題記化合物 10.2 g (収率 83%) を淡黄色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.19-7.44 (7H, s), 7.72 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, ddd, J = 8.2, 2.0, 0.7 Hz)

#### b) 3-(2-フェニルエトキシ)アニリン

3-(2-フェニルエトキシ)ニトロベンゼン (10.1 g)、塩化カルシウム (2.30 g) 及び還元鉄 (13.9 g) を 85% エタノール (200 mL) に混合させ、85°C で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、メタノールで洗浄した。濾液と洗液を併せ減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (600 mL) で希釈後、混合物を水 (2 × 300 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 → 3 : 1) で精製し題記化合物 8.01 g (収率 91%) を茶色油状物として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.63 (2H, brs), 4.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.24 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.28 (1H, ddd, J = 8.1, 2.3, 0.9 Hz), 6.32 (1H, ddd, J = 8.1, 2.4, 0.9 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.20-7.35 (5H, m)

#### c) 3-(2-フェニルエトキシ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

40

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (302 mg) 及び 3-(2-フェニルエトキシ)アニリン (1.66 g) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL)、水 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 277 mg (収率 48%) を無色結晶として得た。

mp 157-158°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.99 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.52 (2H, s), 6.20-6.26 (3H, m), 6.99 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.13-7.2

50



3 (5H, m), 8.00 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.61 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz). Anal. Calcd. for  $C_{22}H_{21}N_5O$ : C, 71.14; H, 5.70; N, 18.85. Found: C, 71.02; H, 5.69; N, 18.73.

【0097】

### 実施例 37

4-クロロ-N-[[5-(3-メチル-4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

#### a) 3-メチル-4-ピリジンカルボキシアルデヒド

3,4-ジメチルピリジン(9.27 g)をTHF(100 mL)に溶かした溶液にアルゴン下で、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 60 mL)を $-78^{\circ}\text{C}$ で25分かけて滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに35分間攪拌した。混合物に $-78^{\circ}\text{C}$ でジエチルアミン(13.4 mL)を25分かけて滴下し、さらにDMF(13.4 mL)を25分かけて滴下した後、混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ 、アルゴン下で1.5時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(25 mL)を加え混合物をクロロホルム(100 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下した。残渣をジクロロメタン(100 mL)に溶かした溶液を、過ヨウ素酸ナトリウム(55.5 g)を水(200 mL)に溶かした水溶液に $0^{\circ}\text{C}$ で滴下し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で8N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層の $\text{pH}=9-10$ とした後、混合物を濾過した。分離した有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶かし、水(100 mL)で3回洗浄し、さらに飽和食塩水(100 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、題記化合物8.91g (収率85%)を橙色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.59 (3H, s), 7.55 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 10.27 (1H, s).

#### b) 3-メチル-4-ピリジンカルボニトリル

3-メチル-4-ピリジンカルボキシアルデヒド(2.42 g)をアセトニトリル(25 mL)に溶かした溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(1.67 g)を1N水酸化ナトリウム水溶液(24 mL)に溶かした溶液を室温で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮、乾固し、残渣に無水酢酸(25 mL)を加え混合物を1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣に水(10 mL)を加え氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)を加えた後、酢酸エチル(50 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製し、題記化合物1.49 g (収率63%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.55 (3H, s), 7.47 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.68 (1H, s).

#### c) 3-メチル-4-ピリジンカルボキシイミドヒドラジド

3-メチル-4-ピリジンカルボニトリル(2.60 g)へ無水ヒドラジン(3.5 mL)を加えた。混合物を $50^{\circ}\text{C}$ で23時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した。エタノール(3.0 mL)を加え、混合物を減圧下、濃縮した。この操作を後2回繰り返し、3-メチル-4-ピリジンカルボキシイミドヒドラジド3.3 g(定量的)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34 (1.5 H, s), 2.42 (1.5 H, s), 7.15 (0.5 H, d,  $J = 4.5$  Hz), 7.26 (0.5 H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.45 (0.5 H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.47 (0.5 H, s), 8.51 (0.5 H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.53 (0.5 H, s).

#### d) 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-3-メチルピリジン

3-メチル-4-ピリジンカルボキシイミドヒドラジド(3.3 g)をTHF(40 mL)及

びジクロロメタン (40 mL) に懸濁させ、DBU (5.6 mL) を加えた。クロロアセチルクロリド (3.5 mL) を 0℃ で 10 分間かけて滴下し混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (500 mL) を加え混合物を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をエタノール (150 mL) 及び酢酸 (1.5 mL) に溶かし、混合物を 90℃ で 5 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和食塩水 (75 mL) 及び少量の水を加えた。混合物を酢酸エチル (300 mL、2 × 100 mL) で抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 → 酢酸エチル → 酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 286 mg を無色結晶として得た。2 番晶として題記化合物 105 mg 得た (合計：391 mg、収率 9%)

10

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.62 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.83 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.52 (1H, s).

e) 4-クロロ-N-[[5-(3-メチル-4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]-3-メチルピリジン (175 mg) 及び 4-クロロアニリン (535 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 56.3 mg (収率 22%) を無色結晶として得た。

20

mp 178-179℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.60 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.60-6.65 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>: C, 60.10; H, 4.71; N, 23.36. Found: C, 59.77; H, 4.71; N, 23.10.

【0098】

30

### 実施例 38

N-(2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 3-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド

3-ニトロ安息香酸 (3.34 g)、2-フェネチルアミン塩酸塩 (3.47 g)、WSC (4.79 g) 及びトリエチルアミン (3.3 mL) を DMF (30 mL) に混合させ、室温で 4 日間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (400 mL) を加え、混合物を水 (3 × 300 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 3.10 g (収率 57%) を淡黄色結晶として得た。

40

mp 120-121℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.97 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.76 (2H, td, J = 6.9, 5.7 Hz), 6.20 (1H, br), 7.23-7.29 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.06 (1H, ddd, J = 7.7, 1.7, 1.0 Hz), 8.33 (1H, ddd, J = 8.1, 2.3, 1.1 Hz), 8.49 (1H, t, J = 1.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. Found: C, 66.41; H, 5.21; N, 10.43.

b) 3-アミノ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド

3-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド (2.98 g)、塩化カルシウム (0.61 g) 及び還元鉄 (3.08 g) を 85% エタノール (80 mL) に混合さ

50

せ、85℃で70分間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、メタノールで洗浄した。濾液と洗液を併せ減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル(300 mL)で希釈後、混合物を水(150 mL)及び飽和食塩水(75 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2)で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物2.38 g(収率90%)。

mp 76℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.93 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.70 (2H, q,  $J = 6.5$  Hz), 3.77 (2H, brs), 6.07 (1H, br), 6.77 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.23-7.36 (5H, m). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66. Found: C, 74.67; H, 6.64; N, 11.73. 10

c) N-(2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン(308 mg)及び3-アミノ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド(1.13 g)をDMF(1.5 mL)に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(150 mL)を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)ついで飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物209 mg(収率33%)を無色結晶として得た。 20

mp 151-154℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.87 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.59 (2H, s), 6.79-6.82 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.13-7.28 (6H, m), 8.03 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.63 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.80; H, 5.69; N, 20.63. Found: C, 67.88; H, 5.69; N, 20.44.

【0099】

#### 実施例39

N-ベンジル-3-[[[5-(3-メチル-4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-3-メチルピリジン(208 mg)及び3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド(677 mg)をDMF(1.0 mL)に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(100 mL)を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)ついで飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物122 mg(収率31%)を無色結晶として得た。 30

mp 211-214℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.59 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.82-6.85 (1H, m), 7.12-7.33 (8H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.48 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$ : C, 68.70; H, 5.72; N, 20.20. Found: C, 68.59; H, 5.82; N, 20.13. 40

【0100】

#### 実施例40

N-(3-フェニルプロピル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 3-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド  
3-アミノ安息香酸(3.43 g)、3-フェニルプロピルアミン(7.1 mL)及びW 50

S C (7.19 g) を D M F (50 mL) に混合させ、室温で 13.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (500 mL) を加え、混合物を水 (3 × 300 mL) 及び飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 2) で精製し題記化合物 3.04 g (収率 48%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.48 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, brs), 6.03 (1H, br), 6.77 (1H, ddd, J = 8.0, 2.3, 0.8 Hz), 6.94 (1H, ddd, J = 7.6, 1.6, 1.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.18-7.33 (5H, m).

10

b) N-(3-フェニルプロピル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (308 mg) 及び 3-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド (1.21 g) を D M F (1.0 mL) に混合させ、90 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL)、水 (75 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) で精製し酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 189 mg (収率 29%) を無色結晶として得た。

20

mp 199-203 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.89 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.56 (2H, m), 4.60 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09-7.23 (8H, m), 8.02 (2H, m), 8.61 (2H, d, J = 5.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O · 0.2AcOEt: C, 69.25; H, 6.00; N, 19.54. Found: C, 69.16; H, 6.12; N, 19.55.

【0101】

実施例 41

N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 4-(アミノメチル)ベンジルアルコール

30

4-(アミノメチル)安息香酸 (9.07 g) を T H F (180 mL) に懸濁させ、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (4.55 g) を加えた。混合物を室温で 4 日間攪拌した。硫酸ナトリウム 10 水和物 (38.6 g) を 0 °C で加え、混合物を室温で終夜攪拌後、反応混合物をセライトで濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液と洗液を併せ減圧下濃縮し、残渣にジクロロメタン (200 mL) を加え、混合物を 50% 炭酸カリウム水溶液 (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮し題記化合物 5.02 g (収率 61%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 (3H, brs), 3.81 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz).

40

b) 3-アミノ-N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]ベンズアミド

3-アミノ安息香酸 (4.49 g)、4-(アミノメチル)ベンジルアルコール (4.49 g)、W S C (9.41 g) 及び 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-4-イル水化物 (0.50 g) を D M F (65 mL) に混合させ、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に水 (300 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (500 mL、4 × 100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチル) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 4.99 g (収率 60%) を無色結晶として得た。

50

mp 124-128°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.40 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.46 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.13 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 5.23 (2H, s), 6.68 (1H, ddd,  $J = 7.7$ , 2.3, 1.1 Hz), 6.98 (1H, dt,  $J = 7.5$ , 1.4 Hz), 7.05 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.25-7.27 (4H, m), 8.78 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 69.96; H, 6.20; N, 10.57.

c) N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (303 mg) 及び 3-アミノ-N-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]ベンズアミド (1.20 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (200 mL、75 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 215 mg (収率 33%) を淡黄色結晶として得た。

mp 205-210°C (dec).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.52 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.81-6.83 (1H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.22 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.29-7.34 (4H, m), 8.02 (2H, dd,  $J = 4.8$ , 1.2 Hz), 8.63 (2H, dd,  $J = 4.8$ , 1.5 Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1/3\text{AcOEt}$ : C, 65.85; H, 5.60; N, 18.94. Found: C, 65.87; H, 5.48; N, 18.88.

【0102】

#### 実施例 42

N-(2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

a) 3-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド  
3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (10.0 g) を THF (45 mL) に溶解させ、2-フェネチルアミン (6.2 mL) 及びトリエチルアミン (7.5 mL) の THF (45 mL) 溶液を 0°C で滴下後、混合物を室温で 14.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (500 mL) を加え、混合物を水 (300 mL) について飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、題記化合物 13.8 g (定量的) を粗茶色油状物として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.83 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.31 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.60 (1H, br), 7.05-7.08 (2H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.68 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.09 (1H, dt,  $J = 7.8$ , 1.4 Hz), 8.39 (1H, ddd,  $J = 8.2$ , 2.2, 1.0 Hz), 8.58 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz).

b) 3-アミノ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド  
3-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド (13.8 g)、塩化カルシウム (2.50 g) 及び還元鉄 (12.6 g) を 85% エタノール (360 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過しメタノールで洗浄後、濾液と洗液を併せ減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、混合物を水 (300 mL) 及び飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 11.0 g (収率 88%) を無色結晶として得た。  
mp 76-77°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.77 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.23 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.89 (2H, brs), 4.35 (1H, m), 6.81-6.84 (1H, m), 7.06-7.17 (4H, m), 7

.20-7.31 (4H, m). Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{16}N_2O_2S$ : C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14. Found: C, 60.69; H, 5.82; N, 10.08.

c) N-(2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (308 mg) 及び 3-アミノ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド (1.32 g) を DMF (2.0 mL) に混合させ、90℃で70分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し題記化合物 185 mg (収率27%) を淡黄色非結晶性物質として得た。

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2.62 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.98 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.60 (2H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.02-7.23 (7H, m), 7.29 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.00 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.61 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz). MS (FAB)  $[M+H]^+$  for  $C_{22}H_{23}N_6O_2S$ , Calcd: 435.1603. Found: 435.1590.

【0103】

#### 実施例 43

4-クロロ-N-[[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]メチル]アニリン

a) 4-プロモアセチルピリジン・臭化水素塩

4-アセチルピリジン (25.73 g) を酢酸 (200 mL) に溶かした溶液に、48%臭化水素酸 (26.4 mL) を加えた後、臭素 (33.9 g) を酢酸 (20 mL) に溶かした溶液を室温に加え、混合物を90℃で20分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、結晶をエタノール (50 mL) とジエチルエーテル (50 mL) で洗浄し、減圧下乾燥後、題記化合物 48.2 g (収率81%) を白色結晶として得た。

$^1H$  NMR (200 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  3.79 (2H, s), 8.23 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.84 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz).

b) 4-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸エチル

4-プロモアセチルピリジン・臭化水素塩 (8.14 g) とチオオキサム酸エチル (3.86 g) をエタノール (120 mL) に加え、混合物を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣に水 (50 mL) を加え、氷冷下で8N水酸化ナトリウム水溶液を水層のpH=10になるまで滴下した。混合物をクロロホルム (100 mL) で抽出し有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し、題記化合物 4.86 g (収率72%) を茶色固体として得た。

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.48 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.53 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.84 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz), 7.97 (1H, s), 8.70 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz).

c) 4-(4-ピリジル)チアゾール-2-メタノール

4-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸エチル (5.86 g) をトルエン (50 mL) に溶かした溶液に0℃で水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.5 M, 50 mL) を滴下した。混合物を0℃で20分間攪拌し硫酸ナトリウム・10水和物 (36.3 g) を少しずつ加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を濾過し濾取した固体をクロロホルム (50 mL) で洗浄し、濾液と洗液を併せて溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液:酢酸エチル/エタノール=1:2) で精製し、題記化合物 2.72 g (収率57%) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (200 MHz,  $Me_2SO-d_6$ )  $\delta$  4.82 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 6.20 (1H, t,  $J = 5.8$  Hz), 7.89 (2H, dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz), 8.40 (1H, s), 8.62 (2H, dd,  $J = 4.6, 1.8$  Hz).



d) 2-クロロメチル-4-(4-ピリジル)チアゾール・塩酸塩

4-(4-ピリジル)チアゾール-2-メタノール(1.54 g)を塩化チオニル(15 mL)に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。析出した沈殿を濾取し、ジイソプロピルエーテル(5 mL)とジエチルエーテル(5 mL)で洗浄し減圧下で乾燥し、題記化合物1.82 g(収率92%)を黄色粉体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  5.25 (2H, s), 8.50 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 8.96 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 9.07 (1H, s).

e) 4-クロロ-N-[[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]メチル]アニリン

2-クロロメチル-4-(4-ピリジル)チアゾール・塩酸塩(0.62 g)と4-クロロアニリン(1.1 g)をDMF(15 mL)に加え、混合物を90℃で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水(50 mL)を加え、氷冷下で8N水酸化ナトリウム水溶液を水層のpH=10になるまで滴下した。混合物をクロロホルム(100 mL)で抽出し有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1:1→酢酸エチル)で精製し、題記化合物0.38 g(収率50%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.61 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.70 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.62 (2H, dd,  $J = 7.0, 2.2$  Hz), 7.15 (2H, dd,  $J = 7.0, 2.2$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.77 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.67 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz).

【0104】

#### 実施例44

N-ベンジル-3-[[[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
2-クロロメチル-4-(4-ピリジル)チアゾール・塩酸塩(0.62 g)と3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド(1.98 g)をDMF(15 mL)に加え、混合物を90℃で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水(50 mL)を加え、氷冷下で8N水酸化ナトリウム水溶液を水層のpH=10になるまで滴下した。混合物をクロロホルム(100 mL)で抽出し有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)で精製し、得られた無色油状物質をジエチルエーテルで処理することにより、白色沈殿を得た。沈殿を濾取し、ジエチルエーテル(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し題記化合物0.48 g(収率48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.62 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 4.76 (3H, br), 6.42 (1H, br), 6.77-6.83 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.19-7.34 (7H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.66 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz).

【0105】

#### 実施例45

4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)イソオキサゾール-3-イル]メチル]アニリン

a) 4-[3-(クロロメチル)イソオキサゾール-5-イル]ピリジンおよび4-[5-(クロロメチル)イソオキサゾール-3-イル]ピリジン

2, 4-ジオキソ-4-(4-ピリジル)酪酸エチル(32 g)及びヒドロキシアミン塩酸塩(22.9 g)をエタノール(250 mL)に混合させ、濃塩酸(40 mL)を加えた。混合物を100℃で6日間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をエタノール-酢酸エチルで再結晶を行い、5-(4-ピリジル)-3-イソオキサゾールカルボン酸エチルと3-(4-ピリジル)-5-イソオキサゾールカルボン酸エチルの混合物(2.95 g)を得た。得られた混合物(2.44 g)をTHF(100 mL)に懸濁させ、水素化リチウムアルミニウム(0.51 g)を-78℃で加え、混合物を-78℃で30分間攪拌した後、室温で2.5時間攪拌した。硫酸ナトリウム10水和物(4.3 g)を0℃で加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=2:

10

20

30

40

50

1 → 酢酸エチル) で精製し、[5-(4-ピリジル) イソオキサゾール-3-イル]メタノールと[3-(4-ピリジル) イソオキサゾール-5-イル]メタノールの混合物 (362 mg) を無色結晶として得た。この混合物 (206 mg) へ塩化チオニル (1.8 mL) を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物へ酢酸エチル (150 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 酢酸エチル) で精製し、4-[3-(クロロメチル) イソオキサゾール-5-イル]ピリジン (160 mg) 及び4-[5-(クロロメチル) イソオキサゾール-3-イル]ピリジン (38.8 mg) をそれぞれ白色結晶として得た。

10

4-[3-(クロロメチル) イソオキサゾール-5-イル]ピリジン  
mp 102-104°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.66 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.76 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz).  
4-[5-(クロロメチル) イソオキサゾール-3-イル]ピリジン  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.69 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.68 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.74 (2H, d, J = 4.8 Hz).

b) 4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル) イソオキサゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[5-(クロロメチル) イソオキサゾール-3-イル]ピリジン (97 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90°C で1.5時間攪拌した。反応混合物へ酢酸エチル (150 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL)、水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 16.4 mg (収率 11%) を白色結晶として得た。  
mp 129-131°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.26 (1H, m), 4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.62 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.66 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.73 (2H, d, J = 5.1 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O, Calcd: 286.0747. Found: 286.0745.

20

30

【0106】

#### 実施例 46

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル) イソオキサゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[3-(クロロメチル) イソオキサゾール-5-イル]ピリジン (153 mg) 及び3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (534 mg) を DMF (0.80 mL) に混合させ、90°C で100分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (30 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 127 mg (収率 42%) をピンク色結晶として得た。

40

mp 170-171°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.43 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.35 (1H, br), 6.67 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J = 7.5, 2.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20-7.35 (7H, m), 7.59 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.72 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.86; H, 5.24; N, 14.57. Found: C, 71.55; H, 5.43; N, 14.33.

【0107】

#### 実施例 47

N-ベンジル-3-[[[3-(4-ピリジル) イソオキサゾール-5-イル]メチル]アミ

50



ノ]ベンズアミド

4-[5-(クロロメチル)イソオキサゾール-3-イル]ピリジン (34.4 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (120 mg) を DMF (0.20 mL) に混合させ、90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL)、水 (25 mL) ついで飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 26.6 mg (収率38%) を無色結晶として得た。

mp 168-169℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.40 (1H, m), 4.60 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.35 (1H, br), 6.52 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18-7.35 (7H, m), 7.63 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.69 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, Calcd: 385.1665. Found: 385.1668.

【0108】

#### 実施例 48

N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ベンズアミド 3-アミノ安息香酸 (4.47 g)、2-アミノ-1-フェニルエタノール (4.70 g)、WSC (7.50 g) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.50 g) を DMF (65 mL) に混合させ、室温で38時間攪拌した。反応混合物に水 (500 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (500 mL、3×100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 6.63 g (収率79%) を無色結晶として得た。

mp 134-136℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.52 (1H, ddd; J = 14.0, 7.8, 5.0 Hz), 3.80 (2H, s), 3.91 (1H, ddd, J = 14.3, 7.0, 3.4 Hz), 4.97 (1H, dt, J = 7.8, 3.4 Hz), 6.51 (1H, br), 6.87 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.13 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.30-7.43 (5H, m). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 69.80; H, 6.33; N, 10.85. Found: C, 69.76; H, 6.49; N, 10.93.

b) N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (302 mg) 及び 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ベンズアミド (1.20 g) を DMF (1.6 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) を加え混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=10：1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 210 mg (収率33%) を無色結晶として得た。

mp 185-187℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.49 (1H, dd, J = 13.5, 7.8 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 13.4, 5.0 Hz), 4.59 (2H, s), 4.87 (1H, br), 6.80 (1H, dd, J = 4.7, 2.3 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 8.02 (2H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.65; H, 5.35; N, 20.28. Found: C, 66.35; H, 5.50; N, 20.24.

## 【0109】

## 実施例 49

N-ベンジル-N'-[3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニル]ウレア

## a) N-ベンジル-N'-(3-ニトロフェニル)ウレア

3-ニトロフェニルイソシアナート (8.10 g) を THF (150 mL) に溶解させ、ベンジルアミン (5.9 mL) を滴下し、混合物を室温で 6.5 時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、析出した結晶を濾取し乾燥し題記化合物 13.0 g (収率 97%) を無色結晶として得た。

mp 190-191°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.21-7.35 (5H, m), 7.49 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 8.1, 2.1, 0.9 Hz), 8.51 (1H, t, J = 2.3 Hz), 9.13 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.99; H, 4.83; N, 15.49. Found: C, 61.95; H, 4.93; N, 15.38.

## b) N-(3-アミノフェニル)-N'-ベンジルウレア

N-ベンジル-N'-(3-ニトロフェニル)ウレア (10.3 g)、塩化カルシウム (2.11 g) 及び還元鉄 (10.6 g) を 90% エタノール (500 mL) に混合させ、90°C で 2.5 時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過しメタノールで洗浄後、濾液と洗液を併せ減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (1500 mL) で希釈し、混合物を水 (300 mL) 及び飽和食塩水 (2 × 150 mL) で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 8.12 g (収率 89%) を無色結晶として得た。

mp 151-153°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.26 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.93 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.45-6.51 (2H, m), 6.70 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.82 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.20-7.34 (5H, m), 8.20 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 69.17; H, 6.30; N, 17.29. Found: C, 69.13; H, 6.40; N, 17.51.

## c) N-ベンジル-N'-[3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニル]ウレア

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (279 mg) 及び N-(3-アミノフェニル)-N'-ベンジルウレア (1.04 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) を加え混合物を酢酸エチル (200 mL、50 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 244 mg (収率 43%) を淡赤色結晶として得た。

mp 186-189°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.35 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.31 (1H, d, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.81 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.22-7.24 (1H, m), 7.29-7.31 (4H, m), 8.03 (2H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O · 0.4H<sub>2</sub>O: C, 64.98; H, 5.40; N, 24.11. Found: C, 65.28; H, 5.38; N, 23.74.

## 【0110】

## 実施例 50

4-クロロ-N-[[[5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アニリン

## a) 5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸塩酸塩

4-アセチルピリジン (26.7 g) 及びシュウ酸ジエチル (32.2 g) の THF 溶

液 (220 mL) ヘリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF 溶液 (1.1 M、200 mL) を窒素雰囲気下、 $-70^{\circ}\text{C}$  で 20 分間かけて滴下した。混合物を室温へ戻した後 3 時間攪拌し、THF (200 mL) を追加した。反応混合物の温度を  $-40 \sim -60^{\circ}\text{C}$  に保ちながら 6 規定塩酸 (160 mL) を滴下し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し残渣に 1 規定水酸化ナトリウム (140 mL) を  $0^{\circ}\text{C}$  で加え、混合物の pH を約 4 とした。析出した固体を濾取し水ついでジエチルエーテルで洗浄した後、 $80^{\circ}\text{C}$  で 2 時間乾燥し 6.4 g の固体を得た。

得られた固体 3.2 g に 5.5 規定塩酸 (140 mL) ついでヒドラジノー水和物 (4.5 mL) を  $0^{\circ}\text{C}$  で加え、混合物を  $85^{\circ}\text{C}$  で 90 分間攪拌した。反応混合物に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物の pH を約 4 とした。析出した結晶を濾取しイソプロパノールついでジエチルエーテルで洗浄し乾燥後、題記化合物 13.4 g (収率 54%) を淡黄色結晶として得た。

mp  $>300^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  7.80 (1H, s), 8.42 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.90 (2H, dd,  $J = 5.6, 1.4$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ : C, 47.91; H, 3.57; N, 18.62; Cl, 15.71. Found: C, 47.55; H, 3.59; N, 18.42; Cl, 15.58.

b) N-メトキシ-N-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボキサミド 5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸塩酸塩 (2.32 g)、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (1.20 g)、トリエチルアミン (3.6 mL)、WSC (2.37 g) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.16 g) を DMF (50 mL) に混合させ、室温で 60 時間攪拌した。反応混合物に水 (300 mL) を加え混合物を酢酸エチル (500 mL、 $3 \times 150$  mL) ついでクロロホルム ( $3 \times 150$  mL) で抽出し、有機層をそれぞれ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 2.20 g を無色結晶として得た。さらに母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル:メタノール = 10:1) で精製し題記化合物 0.11 g (合計: 2.31 g、収率 97%) を得た。

mp  $193\sim 197^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.43 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.74 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.67 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 11.55 (1H, br). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 56.89; H, 5.21; N, 24.12. Found: C, 56.71; H, 5.20; N, 23.99.

c) 5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド N-メトキシ-N-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボキサミド (535 mg) を THF (35 mL) に溶解させ、水素化リチウムアルミニウム (87 mg) を  $-30^{\circ}\text{C}$  で加え、混合物を  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温しながら 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を  $-30^{\circ}\text{C}$  で加え、さらに飽和食塩水 (30 mL) を加えた後、反応混合物を THF (150 mL) ついでクロロホルム ( $5 \times 50$  mL) で抽出した。有機層をそれぞれ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトで濾過した。濾液を減圧下、濃縮し題記化合物 398 mg (定量的) を淡黄色固体として得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

mp  $223\sim 235^{\circ}\text{C}$  (dec.).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  7.58 (1H, s), 7.85 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.67 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 9.94 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ : C, 61.78; H, 4.15; N, 24.02. Found: C, 61.87; H, 4.17; N, 23.90.

d) [5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メタノール 5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド (398 mg) をメタノール (45 mL) に懸濁させ、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (131 mg) を加え、混合物を室温で 7 時間攪拌した。反応混合物にアセトン (2.0 mL) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 20:1  $\rightarrow$  10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルか

ら再結晶を行い題記化合物 309 mg (収率 77%) を無色結晶として得た。

mp 205-207°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.53 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.37 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.74 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.57 (2H, m), 13.08 (1H, brs). Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.16; H, 5.33; N, 23.38. Found: C, 59.95; H, 5.25; N, 23.65.

e) 4-[3-(クロロメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン 塩酸塩

[5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メタノール (273 mg) へ塩化チオニル (3.0 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にトルエン (10 mL) を加え室温で良く混合し、析出した結晶を濾取し乾燥後、題記化合物 345 mg (収率 96%) を白色結晶として得た。

mp 269-273°C (dec.).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.89 (2H, s), 7.33 (1H, s), 8.39 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.90 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz).

f) 4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン 塩酸塩 (156 mg) 及び 4-クロロアニリン (432 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1  $\rightarrow$  酢酸エチル) で精製し題記化合物 79.2 mg (収率 41%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.41 (2H, s), 6.57 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.63 (1H, s), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.60 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz). MS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_4$ , Calcd: 285.0904. Found: 285.0907.

【0111】

実施例 51

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[3-(クロロメチル)ピラゾール-5-イル]ピリジン 塩酸塩 (173 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (510 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 120 mg (収率 42%) を白色結晶として得た。

mp 172-174°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 (1H, br), 4.49 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.63 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.39 (1H, br), 6.63 (1H, s), 6.77 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.19-7.35 (7H, m), 7.60 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.63 (2H, d,  $J = 4.2, 2.1$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.37; H, 5.57; N, 18.09. Found: C, 71.32; H, 5.58; N, 17.87.

【0112】

実施例 52

N-(2-フェニルエチル)-N'-[3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニル]ウレア

a) N-(3-ニトロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)ウレア

3-ニトロフェニルイソシアナート (6.51 g) を THF (120 mL) に溶解させ、2-フェニルエチルアミン (5.05 g) を滴下し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を濃縮し、析出した結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄後、濾取、乾燥し題記化合物 10.9 g (収率 96%) を淡黄色結晶として得た。  
 mp 164-167°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.77 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, td, J = 7.2, 5.7 Hz), 6.33 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.19-7.26 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.49 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 7.74 (1H, ddd, J = 8.3, 2.3, 0.9 Hz), 8.52 (1H, t, J = 2.3 Hz), 9.07 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Found: C, 63.11; H, 5.36; N, 14.77.

b) N-(3-アミノフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)ウレア

N-(3-ニトロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)ウレア (10.5 g)、塩化カルシウム (2.04 g) 及び還元鉄 (10.3 g) を 90% エタノール (500 mL) に混合させ、90°C で 2.5 時間攪拌した。混合物をセライトを用いて濾過しメタノールで洗浄後、濾液と洗液を併せ減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) で希釈し混合物を水 (300 mL、2 × 150 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 8.45 g (収率 90%) を無色結晶として得た。  
 mp 140-141°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.73 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.30 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.93 (2H, s), 6.00 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.70 (1H, m), 6.82 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.19-7.34 (5 H, m), 8.15 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 70.56; H, 6.71; N, 16.46. Found: C, 70.48; H, 6.63; N, 16.32.

c) N-(2-フェニルエチル)-N'-[3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニル]ウレア

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (287 mg) 及び N-(3-アミノフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)ウレア (1.13 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 270 mg (収率 44%) を灰色結晶として得た。  
 mp 202-207°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.79 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.40 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, s), 6.30 (1H, dd, J = 7.2, 2.4 Hz), 6.59 (1H, ddd, J = 7.7, 2.0, 0.9 Hz), 6.76 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.00 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.17-7.30 (5H, m), 8.03 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.63 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O·0.1H<sub>2</sub>O: C, 66.52; H, 5.63; N, 23.61. Found: C, 66.45; H, 6.02; N, 23.58.

【0113】

実施例 53

N-[2-(インドール-3-イル)エチル]-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
 3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (103 mg)、トリプタミン (67 mg)、WSC (134 mg) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (5.3 mg) を DMF (0.70 mL) に混合させ、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (70 mL) を加え混合物を水 (2 × 30 mL) 及び飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチル

ルから再結晶を行い題記化合物 102 mg (収率 67%) を淡黄色結晶として得た。  
 mp 214-217°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.03 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.59 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (1H, ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.03-7.09 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 8.1, 1.0 Hz), 7.57-7.60 (1H, m), 8.06 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.64 (2H, d, J = 6.0 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O · 0.2H<sub>2</sub>O: C, 68.07; H, 5.35; N, 22.23. Found: C, 67.83; H, 5.46; N, 22.07.

#### 【0114】

##### 実施例 54

N-(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
 3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (177 mg)、(2S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (99 mg)、WSC (172 mg) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (9.2 mg) を DMF (2.5 mL) に混合させ、室温で 16.5 時間攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) を加え混合物を酢酸エチル (150 mL、2 × 50 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 107 mg (収率 43%) を無色結晶として得た。

mp 194-195°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.83 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.61 (2H, s), 5.15 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14-7.38 (8H, m), 8.02 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.63 (2H, d, J = 5.1 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O: C, 65.79; H, 5.43; N, 20.02. Found: C, 66.05; H, 5.34; N, 19.74.

#### 【0115】

##### 実施例 55

N-(2-フェノキシエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
 3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (160 mg)、2-フェノキシエチルアミン (89 mg)、WSC (156 mg) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (8.3 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し題記化合物 169 mg (収率 76%) を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.72 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.59 (2H, s), 6.80 (1H, ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz), 6.86-6.92 (3H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.17-7.25 (3H, m), 8.00 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.61 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, Calcd: 415.1882. Found: 415.1897.

#### 【0116】

##### 実施例 56

N-[2-(フェニルアミノ)エチル]-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド  
 3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (200 mg)、N-フェニルエチレンジアミン (111 mg)、WSC (195 mg) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (10 mg) を DMF (1.4 mL) に混合させ、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し題記化合物 219 mg（収率 77%）を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.27-3.32 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.59 (2H, s), 6.58 (1H, tt, J = 7.2, 1.2 Hz), 6.63-6.66 (2H, m), 6.80 (1H, ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz), 7.04-7.11 (4H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.3 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O, Calcd: 414.2042. Found: 414.2022.

【0117】

#### 実施例 57

N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド 10

a) 3-アミノ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ベンズアミド 3-アミノ安息香酸 (4.87 g)、(2R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (5.12 g)、WSC (8.17 g) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.54 g) を DMF (70 mL) に混合させ、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物に水 (300 mL) を加え混合物を酢酸エチル (500 mL、4×100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 6.77 g（収率 74%）を無色結晶として得た。 20  
mp 147-149°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.58-3.72 (2H, m), 4.87 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.01 (1H, td, J = 7.7, 5.7 Hz), 5.21 (2H, s), 6.68 (1H, ddd, J = 7.6, 2.2, 1.6 Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.38 (4H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.4 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 69.94; H, 6.20; N, 10.71.

b) N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (290 mg) 及び 3-アミノ-N-((1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ベンズアミド (1.15 g) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) ついで水 (30 mL) で洗浄し、水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を併せ飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝10：1→85：15）で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 206 mg（収率 33%）を無色結晶として得た。 30  
mp 193-196°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.83 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.60 (2H, s), 5.15 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.82 (1H, ddd, J = 7.9, 2.3, 1.3 Hz), 7.13-7.39 (8H, m), 8.02 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.63 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 66.08; H, 5.40; N, 20.10. Found: C, 66.01; H, 5.44; N, 19.75.

【0118】

#### 実施例 58

4-クロロ-N-[[2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-イル]メチル]アニリン

a) 4-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-2-イル]ピリジン 3,3-ジブプロモ-1,1,1-トリフルオロアセトン (36.1 g) 及び酢酸ナトリウム (21.9 g) を水 (50 mL) に混合させ、110°C で 30 分間攪拌した。反応混 50



化合物を室温に戻した後、イソニコチンアルデヒド (11.5 g)、25%アンモニア水溶液 (13 mL) 及びメタノール (50 mL) を加え、混合物を室温で36時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にエタノールを加えた後、再び、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (400 mL) を加え、水 (75 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 2 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 5.88 g を淡黄色結晶として得た。さらに母液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 → 酢酸エチル) で精製し、題記化合物 1.16 g を得た (合計、7.04 g、収率 25%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.78 (1H, m), 7.92 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.65 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz).

10

b) 2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-カルボニトリル

4-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-2-イル]ピリジン (1.14 g) を5%アンモニア水溶液 (110 mL) 及びメタノール (55 mL) に溶解させ、60℃で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、析出した結晶を濾取し乾燥後、題記化合物 350 mg を得た。さらに母液を減圧下留去し、残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物 415 mg を得た (合計、765 mg、収率 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz).

20

c) 2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-カルボアルデヒド

2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-カルボニトリル (628 mg) を THF (20 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.5 M、3.7 mL) を -78℃ で加え、混合物を -78℃ で30分間攪拌しさらに0℃で1時間攪拌した。混合物にエタノール (2.0 mL) を0℃で加え、混合物を0℃で1時間攪拌後、反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル-メタノール (10 : 1) で洗浄した。濾液と洗液を併せ減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 10 : 1) で精製し題記化合物 266 mg (収率 42%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.99 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.09 (1H, s), 8.68 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 9.84 (1H, s).

30

d) [2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-イル]メタノール

2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-カルボアルデヒド (263 mg) をメタノール (30 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (57 mg) を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、反応混合物にアセトン (3.0 mL) を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール = 3 : 1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 260 mg (収率 98%) を無色結晶として得た。

mp 178-183℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.63 (2H, s), 7.21 (1H, br), 7.87 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.60 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.08; H, 5.24; N, 23.74. Found: C, 61.09; H, 5.25; N, 23.57.

40

e) 4-[(4-クロロメチル)イミダゾール-2-イル]ピリジン塩酸塩

[2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-イル]メタノール (222 mg) に塩化チオニル (2.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。トルエン (15 mL) を加え、混合物を減圧下濃縮した。この操作をさらに2回繰り返し、4題記化合物 292 mg (定量的) を淡黄色固体として得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

50



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  4.82 (2H, s), 7.72 (1H, s), 8.47 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.93 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz).

f) 4-クロロ-N-[[2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-イル]メチル]アニリン 4-[(4-クロロメチル)イミダゾール-2-イル]ピリジン塩酸塩 (189 mg) 及び 4-クロロアニリン (781 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) + 水 (30 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 144 mg (収率62%) を淡黄色結晶として得た。

mp 192-195℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  4.16 (1.5H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.25 (0.5H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.18 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.65 (1.5H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.67 (0.5H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.02 (0.25H, s), 7.08 (1.5H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.12 (0.5H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.24 (0.75H, s), 7.83 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.61 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 12.78 (0.75H, brs), 12.92 (0.25H, brs). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_4$ : C, 63.27; H, 4.60; N, 19.68. Found: C, 62.98; H, 4.69; N, 19.45.

【0119】

#### 実施例59

N-[3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニル]メタンスルホンアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (290 mg) 及び N-(3-アミノフェニル)メタンスルホンアミド (832 mg) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え混合物を酢酸エチル (200 mL、2×50 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 172 mg (収率34%) を無色結晶として得た。

mp 200-203℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.87 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J = 8.3, 2.3, 0.8$  Hz), 6.53 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.0, 0.9$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.03 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.63 (2H, d,  $J = 4.4, 1.7$  Hz). Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ : C, 52.31; H, 4.68; N, 24.40. Found: C, 52.29; H, 4.85; N, 24.03.

【0120】

#### 実施例60

N-ベンジル-3-[[[2-(4-ピリジル)イミダゾール-4-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[(4-クロロメチル)イミダゾール-2-イル]ピリジン塩酸塩 (292 mg)、3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (860 mg) 及び炭酸水素ナトリウム (319 mg) を DMF (4.0 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) + 水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 291 mg (収率60%) を淡黄色結晶として得た。

mp 178-180℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  4.25 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.45 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.16 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.13-7.35 (8H, m), 7.83 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.61 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz), 8.85 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 12.80 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ : C, 70.12; H, 5.24; N, 14.64. Found: C, 70.08; H, 5.31; N, 14.58.

, 72.04; H, 5.52; N, 18.26. Found: C, 71.88; H, 5.54; N, 18.24.

【0121】

# 実施例 61

4-クロロ-N-[[4-(4-ピリジル)イミダゾール-2-イル]メチル]アニリン

a) 4-[1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]ピリジン

4-(4, 4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (2.04 g)、4-ヨード-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール (4.34 g) 及びリン酸カリウム (16.9 g) を DMF (150 mL) に混合させ、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。混合物にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (1.15 g) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下 110 °C で 19 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル (400 mL) を加え混合物を水 (150 mL) ついで飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 酢酸エチル) で精製し題記化合物 3.19 g (収率 83%) を淡黄色固体として得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

mp 215-220 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.21 (6H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.35-7.39 (9H, m), 7.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.54 (2H, dd, J = 4.7, 1.4 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · 0.25H<sub>2</sub>O: C, 82.73; H, 5.53; N, 10.72. Found: C, 82.87; H, 5.55; N, 10.32.

b) 4-(4-ピリジル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-カルボアルデヒド

4-[1-トリフェニルメチル(イミダゾール)-4-イル]ピリジン (500 mg) を無水 THF (15 mL) に溶解させ、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 N、0.85 mL) をアルゴン雰囲気下、-78 °C で 5 分間かけて滴下し、混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。無水 DMF (0.15 mL) を -78 °C で滴下し、混合物を -78 °C で 15 分間攪拌後、80 分間かけて室温まで昇温した。混合物に水 (30 mL) を加え酢酸エチル (150 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 261 mg (収率 49%) を無色結晶として得た。

mp 109-113 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (6H, br), 7.35-7.40 (9H, m), 7.42 (1H, s), 7.65 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.60 (2H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 9.23 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · AcOEt: C, 76.32; H, 5.80; N, 8.34. Found: C, 76.31; H, 5.69; N, 8.31.

c) [4-(4-ピリジル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]メタノール

4-(4-ピリジル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-カルボアルデヒド (662 mg) をメタノール (30 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (60 mg) を 0 °C で加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物にアセトン (2 mL) を加え室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 552 mg (収率 83%) を無色結晶として得た。

mp 146-148 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.92 (1H, br), 3.67 (2H, s), 7.15-7.18 (6H, m), 7.27 (1H, s), 7.36-7.40 (9H, m), 7.57 (2H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.53 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz).

d) 4-[2-(クロロメチル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]ピ

## リジン塩酸塩

[4-(4-ピリジル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-2-イル]メタノール (146 mg) に塩化チオニル (1.0 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物にトルエン (15 mL) を加え、減圧下濃縮した。この操作をさらに2回繰り返し、題記化合物 165 mg (定量的) を白色固体として得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.85 (2H, s), 7.13-7.43 (15H, m) 8.30 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.80 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

e) 4-クロロ-N-[[4-(4-ピリジル)イミダゾール-2-イル]メチル]アニリン 4-[2-(クロロメチル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]ピリジン塩酸塩 (165 mg)、4-クロロアニリン (223 mg) 及び炭酸水素ナトリウム (88 mg) を DMF (1.0 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) ついで飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 51 mg (収率 51%) を無色結晶として得た。  
mp 173-176℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.28 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 6.37 (1H, m), 6.65 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.48 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 12.30 (1H, br). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.87; H, 4.64; N, 19.55. Found: C, 62.85; H, 4.54; N, 19.51.

【0122】

## 実施例 62

N-ベンジル-3-[[[4-(4-ピリジル)イミダゾール-2-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[2-(クロロメチル)-1-(トリフェニルメチル)イミダゾール-4-イル]ピリジン塩酸塩 (340 mg)、3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (489 mg) 及び炭酸水素ナトリウム (182 mg) を DMF (3.0 mL) に混合させ、90℃で50分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を水 (40 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 150 mg (収率 54%) を無色結晶として得た。

mp 105-110℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.34 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.44 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 6.35 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.08-7.31 (8H, m), 7.70 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.47 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.85 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz), 12.27 (1H, brs). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot \text{MeOH} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.78; H, 6.11; N, 16.71. Found: C, 68.54; H, 6.10; N, 16.93.

【0123】

## 実施例 63

3-(メチルチオ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (520 mg) 及び 3-(メチルチオ)アニリン (0.99 mL) を DMF (2.5 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 518 mg

(収率 65%) を無色結晶として得た。

mp 121-122°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.38 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.43 (1H, d, dd,  $J = 8.0, 2.0, 1.3$  Hz), 6.55-6.59 (2H, m), 7.03 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.03 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.63 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$ : C, 60.58; H, 5.08; N, 23.55. Found: C, 60.55; H, 5.03; N, 23.55.

【0124】

#### 実施例 64

3-(ベンジルオキシ)-N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

10

##### a) 3,4-ピリジンジカルボン酸ジメチル

3,4-ピリジンジカルボン酸 (50 g) をメタノール (300 mL) に加えた溶液に 12N 塩酸 (100 mL) を加え、混合物を 16 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣に水 (100 mL) を加え、氷冷下で 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え混合物の pH=10 とした後クロロホルム (300 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去し題記化合物 38.0 g (収率 65%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 (6H, s), 7.51 (1H, dd,  $J = 5.2, 0.8$  Hz), 8.84 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 9.07 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz).

##### b) 3,4-ピリジンジメタノール

20

3,4-ピリジンジカルボン酸ジメチル (20.0 g) をエタノール (200 mL) に溶かした溶液に 0°C で水素化ホウ素ナトリウム (6.8 g) を加え、0°C で 15 時間攪拌した。混合物に 0°C で塩化カルシウム (10.0 g) を加え、室温にもどしながら 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水 (50 mL)、ついで濃硫酸 (8.8 g) を加え、混合物を 90°C で 20 時間攪拌した。生成した沈殿を濾取し濾液に 12N 塩酸 (42.1 mL) を加え、混合物を 90°C で 30 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー (DOWEX 50WX8-100) で精製し、題記化合物 12.1 g (収率 85%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.52 (2H, s), 4.61 (2H, s), 5.26 (1H, br), 5.37 (1H, br), 7.43 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.46 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz).

30

##### c) 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-ピリジンメタノールおよび 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンメタノール

3,4-ピリジンジメタノール (4.87 g) とイミダゾール (2.76 g) を DMF (50 mL) に溶かした溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド (5.28 g) を 0°C で加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し残渣に水 (50 mL) を加え、クロロホルム (50 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) で精製し、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-ピリジンメタノール 2.01 g (収率 23%) を無色固体として、および 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンメタノール 0.95 g (収率 10%) を白色固体として得た。

40

##### 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-ピリジンメタノール

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  0.13 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.62 (1H, br), 4.67 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.39 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

##### 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンメタノール

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  0.13 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.27 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.73 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.78 (2H, s), 7.36 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

##### d) 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンカルボキシアリデヒド

50

塩化オキサリル(0.8 mL)をジクロロメタン(15 mL)とTHF(15 mL)に加えた溶液を-78℃に冷却し、ジメチルスルホキシド(1.36 mL)をジクロロメタン(5 mL)に溶かした溶液を滴下し、混合物を-78℃で10分間攪拌した。混合物に3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンメタノール(2.03 g)をジクロロメタン(5 mL)に溶かした溶液を滴下し、混合物を-78℃で30分間攪拌した。混合物にトリエチルアミン(5.6 mL)-78℃で加え、混合物を室温で10分間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水(50 mL)を加え酢酸エチル(50 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル)で精製し、題記化合物2.01 g(定量的)を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.13 (6H, s), 0.94 (9H, s), 5.12 (2H, s), 7.65 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.82 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.99 (1H, s), 10.30 (1H, s). 10

e) 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンカルボニトリル

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-4-ピリジンカルボキシアルデヒド(2.51 g)をアセトニトリル(20 mL)に溶かした溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(833 mg)を1N水酸化ナトリウム水溶液(12 mL)に溶かした溶液を室温で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し残渣に水(5 mL)を加え、クロロホルム(50 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジクロロメタン(25 mL)に溶かしカルボニルジイミダゾール(2.43 g)を加え、混合物を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製し、題記化合物2.01 g(収率81%)を淡黄色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17 (6H, s), 0.96 (9H, s), 4.93 (2H, s), 7.48 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 8.92 (1H, s). 20

f) 3-(ベンジルオキシ)-N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-ピリジンカルボニトリル(505 mg)および2-[[3-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]アセトヒドラジド(552 mg)をエタノール(30 mL)に懸濁させ、水素化ナトリウム(40 mg)を加え、混合物を90℃で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水(100 mL)を加え1規定塩酸を用いて中和した後、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(300 mL)で抽出し有機層を飽和食塩水(75 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=85:15)で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物216 mg(収率27%)を無色結晶として得た。

mp 84-91℃.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.55 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.26-6.35 (3H, m), 7.02 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.25-7.39 (5H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.72 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.65; H, 5.59; N, 17.67. Found: C, 66.61; H, 5.48; N, 17.47. 40

【0125】

#### 実施例65

3-(メチルスルホニル)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-(メチルチオ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン(288 mg)および過ヨウ素酸ナトリウム(414 mg)をメタノール-THF-水(4:1:1, 12 mL)に混合させ、90℃で1時間攪拌した 50

。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝3：1）で精製し、さらにそれぞれを酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い題記化合物68.4 mg（収率21%）を無色結晶として得た。

mp 178-182°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.04 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.95 (1H, d, dd, J = 8.0, 2.1, 1.1 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.03 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.64 (2H, d, J = 4.5 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: C, 54.70; H, 4.59; N, 21.26. Found: C, 54.32; H, 4.93; N, 21.27.

#### 【0126】

##### 実施例66

3-（メチルスルフィニル）-N-[[5-（4-ピリジル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-（メチルチオ）-N-[[5-（4-ピリジル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン（288 mg）および過ヨウ素酸ナトリウム（414 mg）をメタノール－THF－水（4：1：1、12 mL）に混合させ、90°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝3：1）で精製し、酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物119 mg（収率39%）を無色結晶でそれぞれ得た。

mp 178-181°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.73 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.83 (1H, d, dd, J = 8.3, 2.7, 0.9 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 7.00 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.03 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.0 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS·0.1H<sub>2</sub>O: C, 57.16; H, 4.86; N, 22.22. Found: C, 56.99; H, 5.06; N, 22.28.

#### 【0127】

##### 実施例67

4-クロロ-N-[[5-[3-（ヒドロキシメチル）ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-ピリジンカルボニトリル（377 mg）および2-[(4-クロロフェニル)アミノ]アセトヒドラジド（303 mg）をエタノール（30 mL）に混合させ、水素化ナトリウム（61 mg）を加え、混合物を90°Cで22時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水（75 mL）を加え1規定塩酸を用いて中和した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）を加えた。混合物を酢酸エチル（300 mL、50 mL）で抽出し、さらに有機層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝10：1→85：15）で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物193 mg（収率40%）を無色結晶として得た。

mp 112-117°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.56 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.64 (2H, d, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.09 (2H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.72 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O·1.2H<sub>2</sub>O: C, 53.40; H, 4.90; N, 20.76. Found: C, 53.05; H, 4.60; N, 20.59.

#### 【0128】

##### 実施例68

N-ベンジル-3-[[[5-[3-（ヒドロキシメチル）ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-ピリジンカルボニトリル（830 mg）およびN-ベンジル-3-[[（ヒドラジノカルボニル）メチル]アミノ]ベンズアミド（665 mg）をエタノール（40 mL）に混合させ、水素化ナトリウム（89 mg）を加え、混合物を90°Cで21.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水（50 mL）を加え1規定塩酸を用いて中和した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

10

20

30

40

50

(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(300 mL、100 mL)で抽出し、さらに有機層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノールから再結晶を行い、題記化合物706 mgを無色結晶として得た。さらに母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物(43 mg)を無色結晶として得た(合計、749 mg、収率81%)。

mp 194-195°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.44 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.51 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.88 (2H, s), 6.50 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 7.10-7.33 (8H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.80 (1H, s), 8.86 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.94; H, 5.41; N, 20.06. Found: C, 65.86; H, 5.42; N, 19.76.

【0129】

#### 実施例69

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]-2-(メトキシカルボニル)ベンズアミド

a) N-ベンジル-3-アミノ-4-(メトキシカルボニル)ベンズアミド  
3-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸(8.00 g)、ベンジルアミン(4.9 mL)、WSC(9.43 g)及び1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水合物(0.63 g)をDMF(120 mL)に混合させ、室温で15.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(1000 mL)を加え混合物を水(500 mL、 $2 \times 300$  mL)で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水(75 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物9.89 g(収率85%)を淡黄色結晶として得た。

mp 136-138°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.88 (3H, s), 4.63 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 5.84 (2H, brs), 6.36 (1H, br), 6.90 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.32-7.37 (5H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 67.59; H, 5.67; N, 9.85. Found: C, 67.52; H, 5.80; N, 9.63.

b) N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]-2-(メトキシカルボニル)ベンズアミド  
4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン(397 mg)およびN-ベンジル-3-アミノ-4-(メトキシカルボニル)ベンズアミド(1.74 g)をDMF(3.0 mL)に混合させ、90°Cで1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(300 mL)を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75 mL)で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物20.0 mg(収率2%)を淡黄色結晶として得た。

mp 214-219°C (dec.).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.90 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.18-7.30 (6H, m), 8.00 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.63 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.27; H, 5.09; N, 18.74. Found: C, 64.07; H, 4.83; N, 18.41.

【0130】

#### 実施例70

4-クロロ-N-[[[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]アニリン



## a) 4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン

4-シアノピリジン (8.00 g)、アジ化ナトリウム (6.49 g) および塩化アンモニウム (5.34 g) を DMF に混合させ、150℃で60時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL) へ注ぎ込み、濃塩酸を加えて混合物の pH を 2 とした後、混合物を冷蔵庫で静置させた。析出した結晶を濾取しエタノール-水 (1:1) で洗浄し乾燥後、題記化合物 3.84 g (収率 34%) を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  8.03 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.84 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_5$ : C, 48.98; H, 3.43; N, 47.60. Found: C, 48.78; H, 3.71; N, 47.53.

10

## b) 5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル

4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン (2.09 g) をトルエン (140 mL) に懸濁させ、クロログリオキシル酸エチル (1.9 mL) および 2,4,6-コリジン (2.3 mL) を加え、混合物を 120℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1  $\rightarrow$  1:3) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 828 mg (収率 27%) を無色結晶として得た。

mp 87-88℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.58 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 8.02 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.88 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 54.79; H, 4.14; N, 19.17. Found: C, 54.92; H, 4.03; N, 19.02.

20

## c) [5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メタノール

5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル (503 mg) をエタノール (25 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (87 mg) ついで塩化カルシウム (127 mg) のエタノール溶液 (10 mL) を 0℃で加え、混合物を氷浴中で 16.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和食塩水 (30 mL) および少量の水を加え混合物を酢酸エチル (300 mL) ついでクロロホルム (3  $\times$  75 mL) で抽出した。有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル:メタノール = 10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 315 mg (収率 77%) を無色結晶として得た。

mp 150-152℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  4.76 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 6.02 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 7.94 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.85 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 54.24; H, 3.98; N, 23.72. Found: C, 54.08; H, 3.94; N, 23.67.

30

## d) 4-[2-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩

[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メタノール (127 mg) に塩化チオニル (1.4 mL) を加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にトルエン (15 mL) を加えた後、混合物を減圧下濃縮した。この操作を再度繰り返し残渣を乾燥後、題記化合物 141 mg (定量的) を無色固体として得た。この化合物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  5.20 (2H, s), 8.08 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.92 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz).

40

## e) 4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]

50



## ル]メチル]アニリン

4-[2-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩 (121 mg)、4-クロロアニリン (396 mg) および炭酸水素ナトリウム (156 mg) を DMF (1.2 mL) に混合させ、90℃で2.5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え混合物を水 (50 mL) で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 106 mg (収率60%) を無色結晶として得た。

mp 172-174℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.38 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.67 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 6.67-6.72 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.87 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.82 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$ : C, 58.65; H, 3.87; N, 19.54. Found: C, 58.51; H, 4.08; N, 19.46.

【0131】

## 実施例 7 1

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-[2-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩 (141 mg)、3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (487 mg) および炭酸水素ナトリウム (181 mg) を DMF (1.5 mL) に混合させ、90℃で2.5時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を水 (50 mL) で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 158 mg (収率57%) を無色結晶として得た。

mp 168-170℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.54 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.64 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.74 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 6.39 (1H, m), 6.89 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz), 7.10 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.23-7.36 (7H, m), 7.88 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.80 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.24; H, 5.00; N, 18.09. Found: C, 68.00; H, 5.03; N, 17.73.

【0132】

## 実施例 7 2

4-クロロ-N-[[4-(4-ピリジル)ピロール-2-イル]メチル]アニリン

## a) 4-(4-ピリジル)ピロール-2-カルバルデヒド

4-(ピロール-3-イル)ピリジン (1.45 g) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に、クロロメチレンジメチルイミニウムクロリド (3.2 g) をゆっくり加えた後、5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水、飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた粗結晶をメタノール-エーテルより再結晶し題記化合物を800 mg (収率46%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  7.56-7.65 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.48 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 9.55 (1H, s).

## b) 4-クロロ-N-[[4-(4-ピリジル)ピロール-2-イル]メチル]アニリン

4-(ピリジン-4-イル)ピロール-2-カルバルデヒド (172 mg) の酢酸-メタノール (0.5 mL-10 mL) 混合溶液に4-クロロアニリン (153 mg) を加え10分間撹拌した。その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (633 mg) を加え室温で2時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、水、酢酸エチルを加え撹拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物を淡黄色結晶として55 mg (収率19%) 得た。

mp 165.5-167.0°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.15 (2H, s), 6.14 (1H, br s), 6.55 (1H, s), 6.62-6.69 (2H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 7.50-7.70 (3H, m), 8.45 (2H, br s), 11.34 (1H, s).

Anal. Calcd. For C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>Cl · 1/2H<sub>2</sub>O: C, 65.64; H, 5.16; N, 14.35. Found: C, 65.35; H, 4.77; N, 14.00.

【0133】

#### 実施例 7 3

N-ベンジル-3-[[[4-(4-ピリジル)ピロール-2-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-(4-ピリジル)ピロール-2-カルバルデヒド (57 mg) の酢酸-メタノール (0.25 mL-5 mL) 混合溶液に3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (91 mg) を加え30分間攪拌した。その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (211 mg) を加え室温で15時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、水、酢酸エチルを加え攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物を淡黄色結晶として27 mg (収率21%) 得た。

mp 184.0-185.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.26 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.00-6.40 (1H, br), 6.70 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 7.07-7.26 (4H, m), 7.27-7.35 (4H, m), 7.90 (1H, dd, J = 2.1, 4.0 Hz), 8.01 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.58 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.90 (1H, t, J = 6.3 Hz), 11.88 (1H, br s).

【0134】

#### 実施例 7 4

N-ベンジル-3-[[[1-メチル-4-(4-ピリジル)ピロール-2-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 1-メチル-4-(4-ピリジル)ピロール-2-カルバルデヒド

4-(4-ピリジル)ピロール-2-カルバルデヒド (172 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に60%水素化ナトリウム-オイル (44 mg) を氷冷下加え、そのまま30分間攪拌した。反応液を-30°Cに冷却し、ヨウ化メチル (156 mg) を加え、30分間で室温まで徐々に昇温させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し題記化合物を結晶として得た150 mg (収率81%)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 3.94 (3H, s), 7.55-7.62 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.50 (2H, d, J = 5.7 Hz), 9.61 (1H, s).

b) N-ベンジル-3-[[[1-メチル-4-(4-ピリジル)ピロール-2-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

1-メチル-4-(4-ピリジル)ピロール-2-カルバルデヒド (150 mg) の酢酸-メタノール (0.25mL-10 mL) 溶液に3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (228 mg) を加え10分間攪拌した。その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (506 mg) を加え室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、水、酢酸エチルを加え攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物を白色結晶として50 mg (収率16%) 得た。

mp 181.0-182.5°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 3.64 (3H, s), 4.23 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.13 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.80-6.84 (1H, m), 7.06-7.34 (8H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.37 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.83 (1H, t, J = 6.0 Hz).

Anal. Calcd. For C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: C, 75.73; H, 6.10; N, 14.13. Found: C, 75.36; H, 6.0

0; N, 13.72.

【0135】

# 実施例 7 5

3-(ベンジルチオ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

## a) 3-(ベンジルチオ)アニリン

3-アミノチオフェノール (1.25 g) を 10% 水酸化ナトリウム水溶液に懸濁させ、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.18 g) を加え、ついでベンジルブロミド (1.88 g) のトルエン溶液 (10 mL) を加え、混合物を室温で 13 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加えた。混合物を水 (50 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶を行い題記化合物 1.61 g (収率 75%) を無色結晶として得た。

mp 46-48°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (2H, brs), 4.10 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz), 6.63 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.71 (1H, ddd, J = 7.7, 1.9, 1.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.21-7.34 (5H, m). Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N S: C, 72.52; H, 6.09; N, 6.51. Found: C, 72.43; H, 6.07; N, 6.34.

## b) 3-(ベンジルチオ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (750 mg) 及び 3-(ベンジルチオ)アニリン (3.50 g) を DMF (4.0 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (500 mL) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製し題記化合物 686 mg (収率 48%) を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.04 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.49 (1H, ddd, J = 8.3, 2.3, 1.1 Hz), 6.60-6.64 (2H, m), 7.01 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.12-7.27 (5H, m), 8.02 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>S, Calcd: 374.1439. Found: 374.1446.

【0136】

# 実施例 7 6

3-(ベンジルスルフィニル)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-(ベンジルチオ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (423 mg) および過ヨウ素酸ナトリウム (485 mg) をメタノール-THF-水 (4:1:1, 15 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え、混合物を水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1→85:15) で精製し酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 230 mg (収率 52%) を無色結晶として得た。

mp 194-197°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.09 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.75 (1H, s), 6.82 (1H, dd, J = 7.7, 2.0 Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.17-7.26 (4H, m), 8.02 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.63 (2H, brs). Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS·H<sub>2</sub>O: C, 61.90; H, 5.19; N, 17.19. Found: C, 61.74; H, 5.07; N, 16.97.

## 【0137】

## 実施例 77

3-(ベンジルスルホニル)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-(ベンジルチオ)-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (423 mg) および過ヨウ素酸ナトリウム (485 mg) をメタノール-THF-水 (4:1:1, 15 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (150 mL) を加え、混合物を水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1→85:15) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 89.2 mg (収率19%) を無色結晶として得た。

mp 118-120℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.39 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.91-6.96 (3H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.16-7.29 (4H, m), 8.03 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.64 (2H, d, J = 5.7 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>O: C, 59.56; H, 5.00; N, 16.54. Found: C, 59.95; H, 4.93; N, 16.58.

## 【0138】

## 実施例 78

N-ベンジル-3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 4-メチル-1-(4-ピリジルカルボニル)-3-チオセミカルバジド

isonicotinic acid hydrazide (13.7 g) をエタノール (250 mL) に懸濁させ、メチルチオイソシアナート (8.60 g) のエタノール溶液 (50 mL) を加え、混合物を90℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し乾燥後、題記化合物 20.9 g (収率99%) を無色結晶として得た。

mp 213-215℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.88 (3H, d, J = 4.2 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.13 (1H, q, J = 3.6 Hz), 8.76 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 9.43 (1H, s), 10.64 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 45.70; H, 4.79; N, 26.65. Found: C, 45.69; H, 4.97; N, 26.92.

b) 4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール

4-メチル-1-(4-ピリジルカルボニル)-3-チオセミカルバジド (10.2 g) および1規定炭酸水素ナトリウム水溶液 (485 mL) を混合させ、120℃で22時間攪拌した。反応混合物を冷却することなく濾過し、濾液を0℃に冷却後、濃塩酸 (40.5 mL) で中和した。混合物を室温で攪拌し、析出した結晶を濾取し乾燥した後、題記化合物 9.24 g (収率99%) を無色結晶として得た。

mp 282-287℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 3.60 (3H, s), 7.77 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.79 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S·0.1H<sub>2</sub>O: C, 49.52; H, 4.26; N, 28.87. Found: C, 49.27; H, 4.13; N, 28.81.

c) 4-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン

4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール (13.8 g) および17%硝酸 (380 mL) を混合させ、120℃で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷やしながらか、水酸化カリウムで処理し、そのpHを14とした後、クロロホルム (500 mL, 6×150 mL) で抽出した。水層を食塩で飽和し、THF (6×150 mL) ついでクロロホルム (3×150 mL) で抽出し、有機層を併せ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をTHF-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い題記化合物 10.3 g (収率90%) を無色結晶として得た。

mp 169-171°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (3H, s), 7.66 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.26 (1H, s), 8.81 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$ : C, 59.99; H, 5.03; N, 34.98. Found: C, 59.78; H, 5.05; N, 34.82.

d) 4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボアルデヒド

4-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン (2.86 g) を THF (200 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、 $n$ -ブチルリチウム (1.6 M, 13.4 mL) を -78°C で 10 分間かけて滴下した。混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、DMF (2.5 mL) を -78°C で加え、混合物を 2 時間かけて室温へ戻した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル:メタノール = 2:1) で精製し題記化合物 2.68 g (収率 80%) を無色固体として得た。

mp 115-116°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.08 (3H, s), 7.66 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.87 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 10.20 (1H, s).

e) N-ベンジル-3-[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボアルデヒド (368 mg) を酢酸 (1.5 mL) およびメタノール (30 mL) に溶解させ、3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (885 mg) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム (148 mg) を加え室温で 13 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (30 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル:メタノール = 2:1) で精製し題記化合物 63.2 mg (収率 8%) を無色非結晶性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 4.58 (1H, br), 4.59 (2H, s), 4.65 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.51 (1H, br), 6.93 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.23-7.37 (7H, m), 7.59 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.79 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz). MS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}$ , Calcd: 399.1921. Found: 399.1933.

【0139】

#### 実施例 79

4-クロロ-N-[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボアルデヒド (192 mg) を酢酸 (0.75 mL) およびメタノール (15 mL) に溶解させ、4-クロロアニリン (260 mg) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物に水素化ホウ素ナトリウム (30 mg) を加え、室温で 65 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し酢酸エチル (100 mL) および THF (100 mL) を加え、混合物を水 (30 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物 183 mg (収率 60%) を無色結晶として得た。

mp 203-210°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (3H, s), 4.34 (1H, br), 4.53 (2H, s), 6.72 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.60 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 8.80 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz). MS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_5$ , Calcd: 300.1016. Found: 300.1020.

【0140】

#### 実施例 80

3-[3-[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]

メチル] アミノ] フェニル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン

a) 3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] ベンゾニトリル

4- [3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] ピリジン (805 mg) 及び 3-アミノベンゾニトリル (2.44 g) を DMF (4.0 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え混合物を酢酸エチル (400 mL、100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 367 mg (収率32%) を無色結晶として得た。

mp 203-206℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.58 (2H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 8.03 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.64 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub> · H<sub>2</sub>O: C, 61.21; H, 4.79; N, 28.55. Found: C, 61.27; H, 4.83; N, 28.25.

b) N-ヒドロキシー 3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] ベンズアミジン

3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] ベンゾニトリル (206 mg) をエタノール (7.5 mL) に溶解させ、50% ヒドロキシアミン水溶液 (0.75 mL) を加え、混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1) で精製後、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 206 mg (収率89%) を無色結晶として得た。

mp 144-150℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.63 (2H, s), 6.33 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.95 (1H, s), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.90 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.67 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 9.47 (1H, s). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>7</sub>O, Calcd: 310.1416. Found: 310.1450.

c) 3- [3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] フェニル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5 (4H) -オン  
N-ヒドロキシー 3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] ベンズアミジン (106 mg) を THF (15 mL) に溶解させ、カルボニルジイミダゾール (56 mg) を加え混合物を室温で64時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=8.5:1.5) で精製後、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 65.8 mg (収率58%) を無色結晶として得た。

mp 240-245℃ (dec.). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.49 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.71 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.66 (2H, d, J = 5.1 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> · 0.9H<sub>2</sub>O: C, 54.67; H, 4.24; N, 27.89. Found: C, 54.96; H, 4.47; N, 27.64.

【0141】

#### 実施例 81

3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] ベンズアミド

3- [[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル] アミノ] ベンゾニトリル (117 mg) および水酸化カリウム (190 mg) をエタノー

10

20

30

40

50

ルー水 (4 : 1、10 mL) に混合させ、90℃で4日間攪拌した。反応混合物を酢酸で中和し、混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 71.7 mg (収率 58%) を無色結晶として得た。

mp 224-228℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.48 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.43 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06-7.16 (3H, m), 7.19 (1H, brs), 7.76 (1H, brs), 7.89 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.66 (2H, d, J = 5.7 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O, Calcd: 295.1307. Found: 295.1320.

【0142】

#### 実施例 82

N-フェニル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (302 mg)、アニリン (0.19 mL)、WSC (294 mg) 及び 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (16 mg) を DMF (5.0 mL) に混合させ、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水 (70 mL) を加え混合物を酢酸エチル (200 mL、50 mL) で抽出し、さらに有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=10 : 1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 342 mg (収率 91%) を無色結晶として得た。

mp 161-167℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.63 (2H, s), 6.86 (1H, ddd, J = 7.6, 2.3, 1.7 Hz), 7.13 (1H, tt, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.20-7.37 (5H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 8.03 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O·H<sub>2</sub>O: C, 64.94; H, 5.19; N, 21.64. Found: C, 64.86; H, 5.27; N, 21.43.

【0143】

#### 実施例 83

N-(2-フェニルエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニルアセトアミド

3-アミノフェニル酢酸 (7.56 g)、β-フェネチルアミン (18.2 g)、WSC (11.5 g) 及び 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (0.77 g) を DMF (100 mL) に混合させ、室温で22時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル (500 mL) を加え混合物を水 (300 mL、2×150 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2 : 1→酢酸エチル) で精製し、得られた油状物と 4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (315 mg) を DMF (2.0 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄し、さらに有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=10 : 1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 257 mg (収率 38%) を無色結晶として得た。

mp 171-173℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.23 (2H, td, J = 7.4, 5.7 Hz), 3.24 (2H, s), 4.42 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.25 (1H, m), 6.45-6.50 (2H, m), 6.56 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.13-7.20 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.90 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 7.98 (1H, m), 8.66 (2H, d, J = 6.3 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O: C, 69.88; H, 5.86; N, 20.37. Found: C, 69.54; H, 5.94; N, 20.21.

【0144】

10

20

30

40

50



## 実施例 8 4

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニルアセトアミド

## a) 3-アミノ-N-ベンジルフェニルアセトアミド

3-アミノフェニル酢酸 (7.63 g)、ベンジルアミン (16.5 mL)、WSC (11.6 g) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.77 g) を DMF (100 mL) に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル (500 mL) を加え混合物を水 (300 mL、2×150 mL) ついで飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 3.60 g を淡黄色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い、題記化合物 (1.54 g) を得た (合計：5.14 g、収率 42%)。

mp 122-124°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.54 (2H, s), 3.69 (2H, brs), 4.41 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.76 (1H, br), 6.58-6.65 (3H, m), 7.10-7.33 (6H, m). Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66. Found: C, 74.83; H, 6.74; N, 11.65.

## b) N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]フェニルアセトアミド

4-[3-(クロロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (305 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジルフェニルアセトアミド (1.13 g) を DMF (2.0 mL) に混合させ、90°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール = 19 : 1 → 10 : 1) で精製し、さらにメタノール-酢酸エチルで再結晶を行い題記化合物 222 mg (収率 35%) を白色結晶として得た。

mp 189-191°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 3.33 (2H, s), 4.23 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.41 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.25 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.46-6.52 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.00 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.19-7.31 (5H, m), 7.90 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.65 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O: C, 68.71; H, 5.62; N, 20.90. Found: C, 68.60; H, 5.57; N, 20.67.

【0145】

## 実施例 8 5

4-クロロ-N-[[[5-[3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

## a) 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-ピリジンアセトニトリル

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-ピリジンメタノール (2.53 g)、アセトンシアンヒドリン (1.23 g) および 1,1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (3.79 g) を THF (25 mL) に加えた溶液に、トリブチルホスフィン (3.7 mL) を 0°C で滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液：ヘキサン：酢酸エチル = 2/1) で精製し、題記化合物 2.23 g (収率 85%) を淡黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.76 (2H, s), 4.78 (2H, s)



), 7.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 5.2 Hz).

b) 4-ヒドロキシメチル-3-ピリジン酢酸エチル

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-ピリジンアセトニトリル(2.62 g)をエタノール(25 mL)に溶かした溶液に、12N塩酸(4.1 mL)を加え混合物を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)を加えクロロホルム(100 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル)で精製し、題記化合物1.27 g (収率65%)を黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.73 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.40 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz).

c) 4-ヒドロキシメチル-3-ピリジンエタノール

4-ヒドロキシメチル-3-ピリジン酢酸エチル(3.18 g)をエタノール(35 mL)に溶かした溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム(1.09 g)を加え、0℃で15分間攪拌した。混合物に0℃で塩化カルシウム(1.59 g)を加え、室温にもどしながら16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水(10 mL)、ついで濃硫酸(1.4 g)を加え、混合物を90℃で20分間攪拌した。生成した沈殿を濾取し濾液に12N塩酸(6.7 mL)を加え、混合物を90℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー(DOWEX 50WX8-100)で精製し、題記化合物2.01 g (収率81%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.59 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.32 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.2 Hz).

d) 3-(2-アセトキシエチル)-4-ピリジンカルボニトリル

4-ヒドロキシメチル-3-ピリジンエタノール(2.01 g)をクロロホルム(15 mL)およびメタノール(5 mL)からなる混合溶媒に溶かした溶液に、活性二酸化マンガン(12.5 g)を加え混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し固体をメタノール(25 mL)で洗浄し、濾液と洗液を併せて減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル(20 mL)に溶かした溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(910 mg)を1N水酸化ナトリウム水溶液(13.1 mL)に溶かした溶液を室温で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮、乾固し、残渣に無水酢酸(15 mL)を加え混合物を1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣に水(10 mL)を加え氷冷下で1N水酸化ナトリウム水溶液(25 mL)を加えた後、酢酸エチル(50 mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製し、題記化合物1.89 g (収率76%)を淡黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 (3H, s), 3.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.71 (1H, s).

e) 4-クロロ-N-[[5-[3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

3-(2-アセトキシエチル)-4-ピリジンカルボニトリル(400 mg)をエタノール(20 mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(60% : 151 mg)を0℃で加え、混合物を室温で11.5時間攪拌した。混合物に2-[(4-クロロフェニル)アミノ]アセトヒドラジド(336 mg)を加え90℃で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水(30 mL)を加え混合物を1規定塩酸で中和した後、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=85 : 15)で精製し題記化合物431 mg (収率78%)を白色非結

10

20

30

40

50

晶性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  3.20 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.60 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.43 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 6.48 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.65 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.80 (1H, m), 8.47 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.52 (1H, s). MS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ , Calcd: 330.1122. Found: 330.1122.

【0146】

#### 実施例 86

4-クロロ-N-[[5-[3-[(カルバモイルオキシ)メチル]ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

a) 4-クロロ-N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]-N-トリフルオロアセチルアニリン  
4-クロロ-N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (119 mg) を THF (8.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.38 mL) 続いてトリフルオロ酢酸無水物 (0.32 mL) を 0℃ で加え混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル (100 mL) を加え混合物を水 (30 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、さらに有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 酢酸エチル) で精製し、題記化合物 102 mg (収率 65%) を無色非結晶性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  4.86 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.56 (4H, s), 7.83 (1H, br), 8.59 (1H, br), 8.83 (1H, s).

b) 4-クロロ-N-[[5-[3-[(カルバモイルオキシ)メチル]ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン  
4-クロロ-N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]-N-トリフルオロアセチルアニリン (92 mg) をアセトニトリル (4.0 mL) に溶解させ、トリクロロアセチルイソシアナート (80  $\mu$ l) を加え混合物を室温で 25 時間攪拌した。混合物に炭酸カリウム (185 mg)、メタノール (4.0 mL) および水 (1.5 mL) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 19:1) で精製し題記化合物 77.2 mg (収率 98%) を無色結晶として得た。

mp 177-180℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  4.44 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.50 (2H, s), 6.49 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 6.66 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.66 (2H, br), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.61 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 8.71 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_2 \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 51.74; H, 4.45; N, 22.63. Found: C, 51.58; H, 4.31; N, 22.36.

【0147】

#### 実施例 87

N-(2-ヒドロキシエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド  
3-アミノ安息香酸 (6.80 g)、2-アミノエタノール (3.6 mL)、WSC (11.4 g) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (0.76 g) を DMF (100 mL) に混合させ、室温で 11 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和食塩水 (100 mL) を加え混合物を酢酸エチル (300 mL)、THF (3 × 150 mL) ついでクロロホルム (3 × 100 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ

ル→酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、メタノール－酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 5.44 g（収率 61%）を無色結晶として得た。  
 mp 100-101°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.28 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.47 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.20 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 8.13 (1H, t, J = 4.5 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55. Found: C, 59.94; H, 6.93; N, 15.60.

b) N-(2-ヒドロキシエチル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド 10  
 4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (300 mg) および 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド (1.39 g) をアセトン (7.5 mL) に混合させ、80°C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝４：１→３：１）で精製し題記化合物 360 mg（収率 69%）を無色非結晶性物質として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.46 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.59 (2H, s), 6.80 (1H, ddd, J = 8.1, 2.6, 0.9 Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.62 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, Calcd: 339.1569. Found: 339.1569. 20  
 【0148】

#### 実施例 88

3-[N-(カルバモイル)-N-[[[5-[3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]-N-ベンジルベンズアミド  
 N-ベンジル-3-[[[5-[3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド (160 mg) を DMF (8.0 mL) に溶解させ、トリクロロアセチルイソシアナート (46 μl) を加え混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物に炭酸カリウム (160 mg) および水 (4.0 mL) を加え室温で 15.5 時間ついで 90°C で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝４：１）で精製し、得られた結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し題記化合物 74.6 mg（収率 42%）を無色結晶として得た。  
 mp 189-191°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.48 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.84 (2H, s), 4.99 (2H, s), 5.97 (2H, s), 7.22-7.32 (5H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.94 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.78 (1H, s), 9.04 (1H, t, J = 6.2 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 61.79; H, 5.19; N, 21.02. Found: C, 61.92; H, 5.15; N, 21.00. 30  
 【0149】

#### 実施例 89

4-クロロ-N-アセチル-N-[[[5-[3-(2-アセトキシエチル)ピリジン-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン  
 4-クロロ-N-[[[5-[3-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (106 mg) と無水酢酸 (1.6 mL) を混合させ、100°C で 2 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水 (3.0 mL) およびメタノール (3.0 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝１９：１）で精製し題記化合物 111 mg（収率 83%）を無色結晶として得た。 40  
 50

mp 144-150°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  1.85 (3H, s), 1.90 (3H, s), 3.35 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.42 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.99 (2H, s), 7.51 (4H, s), 7.83 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.54 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_3$ : C, 58.04; H, 4.87; N, 16.92. Found: C, 57.75; H, 5.16; N, 16.77.

【0150】

#### 実施例 90

N-ベンジル-3-[[[5-[3-(カルバモイルオキシ)メチル]-4-ピリジル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) N-ベンジル-3-[N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]-N-(トリフルオロアセチル)アミノ]ベンズアミド

N-ベンジル-3-[[[5-[3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド (304 mg) を THF (17 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.72 mL) ついでトリフルオロ酢酸無水物 (0.61 mL) を 0°C で加え混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物にメタノール (4.0 mL) および水 (2.0 mL) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を水 (50 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し題記化合物 326 mg (収率 87%) を無色非結晶性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.43 (0.8H, m), 4.48 (1.2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.84-4.87 (2H, m), 5.11-5.16 (2H, m), 7.14-7.32 (6H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 7.90-8.07 (2H, m), 8.55 (0.6H, m), 8.62 (0.4H, d,  $J = 4.5$  Hz), 8.79 (0.4H, s), 8.81 (0.6H, s), 8.87 (0.4H, m), 9.13 (0.6H, t,  $J = 6.3$  Hz).

b) N-ベンジル-3-[[[5-[3-(カルバモイルオキシ)メチル]-4-ピリジル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

N-ベンジル-3-[N-[[5-[3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]-N-(トリフルオロアセチル)アミノ]ベンズアミド (316 mg) およびトリクロロアセチルイソシアナート (0.22 mL) をアセトニトリル (18 mL) に混合させ、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (513 mg)、メタノール (12 mL) および水 (3.0 mL) を加え混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (30 mL) および飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1→4:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 113 mg (収率 40%) を無色結晶として得た。

mp 167-170°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  4.44 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.51 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 5.51 (2H, s), 6.48 (1H, m), 6.70 (2H, br), 6.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.11-7.33 (8H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.61 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 8.71 (1H, s), 8.56 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 57.36; H, 5.62; N, 19.51. Found: C, 57.68; H, 5.44; N, 19.67.

【0151】

#### 実施例 91

N-(4-クロロベンジル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (248 mg)、4-クロロベンジルアミン (0.20 mL)、WSC (241 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (13 mg)

をDMF (4.0 mL) に混合させ、室温で14.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 301 mg (収率 86%) を無色結晶として得た。

mp 246-249°C (dec.). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.41 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.48 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.48 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.07-7.19 (3H, m), 7.27-7.36 (4H, m), 7.89 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.65 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.87 (1H, t, J = 6.0 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O · 0.85H<sub>2</sub>O: C, 60.86; H, 4.81; N, 19.36. Found: C, 61.25; H, 5.00; N, 18.98.

【0152】

#### 実施例 92

N-(3-クロロベンジル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (270 mg)、3-クロロベンジルアミン (0.22 mL)、WSC (263 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (14 mg) をDMF (4.0 mL) に混合させ、室温で18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (2×75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 304 mg (収率 80%) を無色結晶として得た。

mp 191-193°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.43 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.50 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09-7.37 (7H, m), 7.90 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.67 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.90 (1H, m). Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O · 0.45H<sub>2</sub>O: C, 61.88; H, 4.70; N, 19.68. Found: C, 62.19; H, 4.68; N, 19.30.

【0153】

#### 実施例 93

N-(2-クロロベンジル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (270 mg)、2-クロロベンジルアミン (0.22 mL)、WSC (263 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (14 mg) をDMF (4.0 mL) に混合させ、室温で20時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (2×75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 301 mg (収率 79%) を無色結晶として得た。

mp 162-164°C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 4.50 (4H, d, J = 5.4 Hz), 6.51 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13-7.22 (3H, m), 7.29 (3H, s), 7.44 (1H, m), 7.90 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.67 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.86 (1H, m). Anal. Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O · 2.5H<sub>2</sub>O: C, 56.96; H, 5.21; N, 18.12. Found: C, 57.27; H, 4.91; N, 17.76.

【0154】

#### 実施例 94

N-(4-メトキシベンジル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (268 mg)、4-メトキシベンジルアミン (0.24 mL)、WSC (261 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (14 mg) をDMF (4.0 mL) に混合させ、室温で18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (2×75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で順

次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 149 mg を無色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、題記化合物（77 mg）を得た（合計：226 mg、収率60%）。

mp 201-204°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  3.71 (3H, s), 4.36 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.48 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.46 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.14-7.16 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.90 (2H, dd,  $J = 6.0, 1.2$  Hz), 8.66 (2H, dd,  $J = 5.9, 1.1$  Hz), 8.78 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.70; H, 5.43; N, 19.99. Found: C, 65.84; H, 5.52; N, 19.66.

【0155】

#### 実施例 95

N-(3-メトキシベンジル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (275 mg)、3-メトキシベンジルアミン (0.24 mL)、WSC (268 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (14 mg) を DMF (4.0 mL) に混合させ、室温で 13 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (3×75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 299 mg (収率78%) を無色結晶として得た。

mp 128-130°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  3.71 (3H, s), 4.41 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.49 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.48 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.78-6.87 (4H, m), 7.11 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.21 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.67 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 8.83 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.32; H, 5.82; N, 18.66. Found: C, 61.51; H, 5.66; N, 18.43.

【0156】

#### 実施例 96

N-(2-メトキシベンジル)-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (280 mg)、2-メトキシベンジルアミン (0.25 mL)、WSC (273 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (14.5 mg) を DMF (4.0 mL) に混合させ、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を水 (3×75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 259 mg (収率66%) を無色結晶として得た。

mp 138-140°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  3.81 (3H, s), 4.41 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.50 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.87 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.12-7.24 (5H, m), 7.90 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.65-8.68 (1H, m), 8.67 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.32; H, 5.82; N, 18.66. Found: C, 61.48; H, 5.98; N, 18.63.

【0157】

#### 実施例 97

10

20

30

40

50

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸エチル

4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボアルデヒド (1.21 g) をエタノール (100 mL) および酢酸 (5.0 mL) に溶解させ、3-アミノ安息香酸エチル (1.9 mL) を加えた、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、トルエン (50 mL) を加え減圧下濃縮した。この操作をさらに2回繰り返し得られた油状化合物をエタノール (65 mL) に溶解させ、混合物に水素化ホウ素ナトリウム (486 mg) を0℃で加え室温で8時間攪拌した。混合物にアセトン (4.0 mL) を加え、減圧下濃縮し残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=3:1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 1.30 g (収率60%) を無色結晶として得た。

mp 115-116℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.79 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.60 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.0, 2.9 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.61 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 8.80 (2H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.08; H, 5.68; N, 20.76. Found: C, 63.71; H, 5.88; N, 20.64.

【0158】

#### 実施例98

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸エチル (1.50 g) をエタノール (25 mL) および THF (25 mL) に溶解させ、4規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。混合物を室温で15.5時間攪拌し、反応混合物を濃塩酸で中和後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、析出した結晶を濾取し、アセトンで洗浄し乾燥後、題記化合物 1.31 g (収率95%) を無色結晶として得た。

mp 239-242℃. <sup>1</sup>H-NMR (Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 3.77 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.56 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.99 (1H, dt, J = 7.2, 2.2 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.74 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.75 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 0.8H<sub>2</sub>O: C, 59.36; H, 5.17; N, 21.63. Found: C, 59.13; H, 4.80; N, 21.63.

【0159】

#### 実施例99

4-クロロ-N-[[1-メチル-3-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]メチル]アニリン

4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (500 mg) をエタノール (8.0 mL) に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL)、ついで、ヨウ化メチル (0.22 mL) を加え混合物を室温で6.5時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で処理し、そのpHを3とし反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=2:1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、題記化合物 147 mg (収率28%) を無色結晶として得た。

mp 167-168℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.47 (1H, m), 6.66-6.71 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.94 (2H, dd, J = 4.7, 1.7 Hz), 8.69 (2



H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $C_{15}H_{14}ClN_5$ : C, 60.10; H, 4.71; N, 23.36. Found: C, 59.73; H, 4.67; N, 23.14.

# 【0160】

## 実施例100

4-クロロ-N-[[1-メチル-5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-クロロ-N-[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アニリン (500 mg) をエタノール (8.0 mL) に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 mL)、ついで、ヨウ化メチル (0.22 mL) を加え混合物を室温で6.5時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸で処理し、そのpHを3とし反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性: ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 → 酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い題記化合物 22 mg (収率 4%) を無色結晶として得た。

mp 146-148°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.02 (3H, s), 4.42 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.49 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.65-6.70 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.61 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz), 8.80 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz). MS (FAB)  $[M+H]^+$  for  $C_{15}H_{15}ClN_5$ , Calcd: 300.1016. Found: 300.1017.

# 【0161】

## 実施例101

N-(2-メトキシベンジル)-3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (148 mg)、2-メトキシベンジルアミン (0.12 mL)、WSC (138 mg) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (7.3 mg) をDMF (2.0 mL) に混合させ、室温で4日間攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (100 mL、50 mL) で抽出し有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 2:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 155 mg (収率 76%) を無色結晶として得た。

mp 109-111°C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.42 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.55 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 6.47 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.12-7.26 (5H, m), 7.74 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.66 (1H, m), 8.75 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz). Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{24}N_6O_2 \cdot H_2O$ : C, 64.56; H, 5.87; N, 18.82. Found: C, 64.18; H, 5.84; N, 18.63.

# 【0162】

## 実施例102

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド  
3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (155 mg)、2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (175 mg)、WSC (144 mg) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (7.7 mg) をDMF (2.0 mL) に混合させ、室温で18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え混合物を水 (2 × 30 mL) ついで飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 2:1) で精製し題記化合物 225 mg (収率 96%) を無色非結晶性物質



として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  3.78 (3H, s), 4.55 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.64 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.50 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.29 (1H, s), 7.47 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.66 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.72-7.75 (3H, m), 8.76 (2H, dd,  $J = 5.3, 0.8$  Hz), 8.94 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.06; H, 4.83; N, 17.22. Found: C, 59.16; H, 4.84; N, 16.84.

【0163】

#### 実施例103

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]-N-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド  
3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (155 mg)、3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (175 mg)、WSC (144 mg) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (7.7 mg) を DMF (2.0 mL) に混合させ、室温で 16.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (100 mL) を加え混合物を水 (2×30 mL) ついで飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=2:1) で精製し題記化合物 216 mg (収率93%) を無色非結晶性物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 4.53 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.54 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.48 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.54-7.65 (4H, m), 7.74 (2H, dd,  $J = 6.0, 1.2$  Hz), 8.75 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 8.97 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.41; H, 4.90; N, 17.03. Found: C, 58.62; H, 4.78; N, 16.91.

【0164】

#### 実施例104

4-クロロ-N-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アニリン

a) 4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸エチル  
リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのヘキサン溶液 (1.0 M、100 mL) をジエチルエーテル (250 mL) に加え、4-プロピオニルピリジン (13.5 g) のジエチルエーテル (100 mL) 溶液を窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で 20 分間かけて滴下した。混合物を 40 分間攪拌した後、シュウ酸ジエチル (15.3 g) を  $-78^\circ\text{C}$  で 15 分間かけて滴下した。混合物を室温へ徐々に戻した後、16 時間攪拌した。反応混合物を濾過しジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥し、3-メチル-2,4-ジオキソ-4-(4-ピリジル)酪酸エチルのリチウム塩をオレンジ色固体として得た。得られた固体とヒドラジン塩酸塩 (7.54 g) をエタノール (700 mL) に混合させ、室温で 30 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル (500 mL) を加えた混合物を水 (100 mL) ついで飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 2.71 g を無色結晶として得た。母液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、題記化合物 (1.02 g) を得た (合計: 3.73 g、収率16%)。  
mp  $154-155^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.52 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.61 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz), 8.70 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 11.08 (1H, br). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.84; H, 5.7

1; N, 18.03. Found: C, 61.76; H, 5.81; N, 18.19.

b) 4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド

および[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メタノール

4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボン酸エチル (586 mg) を THF (20 mL) に懸濁させ、-40℃で水素化リチウムアルミニウム (96 mg) を加え、混合物を-30~-40℃で1時間攪拌した。混合物に硫酸ナトリウム10水和物 (816 mg) を-20℃で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し THF で洗浄し、濾液と洗液を併せ減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1→20:1→10:1) で精製し、4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド 63.6 mg (収率13%) を無色結晶、[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メタノール 83.5 mg (収率17%) を淡黄色結晶としてそれぞれ得た。

4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド

mp 213-215℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (3H, s), 7.64 (2H, dd, J = 4.7, 1.4 Hz), 8.68 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.99 (1H, s). Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O·0.2 H<sub>2</sub>O: C, 62.95; H, 4.97; N, 22.02. Found: C, 63.08; H, 4.84; N, 21.68.

[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メタノール

mp 179-182℃. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.21 (3H, s), 4.48 (2H, d, J = 3.6 Hz), 5.21 (1H, brs), 7.64 (2H, s), 8.59 (2H, s), 12.97 (1H, br). Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21. Found: C, 63.34; H, 5.91; N, 22.28.

c) 4-クロロ-N-[[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アニリン

4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド (60 mg)、4-クロロアニリン (123 mg) および酢酸 (1.0 mL) をメタノール (20 mL) に混合させ、室温で15時間攪拌した。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (204 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し残渣に酢酸エチル (60 mL) を加え、混合物を水 (20 mL) ついで飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 (収率70%) を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.24 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.19 (1H, br), 6.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, br), 8.65 (2H, d, J = 5.7 Hz). MS (FAB) [M+H]<sup>+</sup> for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>, Calcd: 299.1064. Found: 299.1066.

【0165】

実施例105

N-ベンジル-3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) 4-[3-(クロロメチル)-4-メチルピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩

[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メタノール (108 mg) へ塩化チオニル (3.0 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物にトルエン (15 mL) を加え減圧下濃縮した。この操作をさらに2回繰り返した後、残渣を乾燥し題記化合物 139 mg (定量的) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 2.34 (3H, s), 4.88 (2H, s), 8.20 (2H, d, J = 5.1 Hz), 8.87 (2H, d, J = 6.0 Hz).

b) N-ベンジル-3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)ピラゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

10

20

30

40

50

4-[[3-(クロロメチル)-4-メチルピラゾール-5-イル]ピリジン塩酸塩 (139 mg)、3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (387 mg) および炭酸水素ナトリウム (240 mg) を DMF (2.5 mL) に混合させ、90℃で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し残渣に酢酸エチル (150 mL) を加え混合物を水 (50 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=10:1) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 144 mg (収率 64%) を無色結晶として得た。

mp 185-188℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  2.24 (3H, s), 4.27 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.45 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.15 (1H, brs), 6.83 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.07-7.35 (8H, m), 7.62 (2H, brs), 8.61 (2H, brs), 8.84 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ : C, 72.52; H, 5.83; N, 17.62. Found: C, 72.41; H, 5.94; N, 17.57

# 【0166】

## 実施例 106

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]-N-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド] 3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (155 mg)、4-(トリフルオロメチル)ベンジリアミン (175 mg)、WSC (144 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (7.7 mg) を DMF (2.0 mL) に混合させ、室温で22時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) を加え混合物を酢酸エチル (100 mL、50 mL) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=2:1) で精製し題記化合物 228 mg (収率 98%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 4.53 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 4.55 (2H, d,  $J = 5.1$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J = 5.3$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.52 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.74 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.75 (2H, dd,  $J = 4.7, 1.7$  Hz), 8.97 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.41; H, 4.90; N, 17.03. Found: C, 58.75; H, 4.69; N, 16.82.

# 【0167】

## 実施例 107

N-[[2-(インドール-3-イル)エチル]-3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド] 3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸 (155 mg)、トリプタミン (160 mg)、WSC (144 mg) および 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール-水合物 (7.7 mg) を DMF (2.0 mL) に混合させ、室温で24時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) を加え混合物を酢酸エチル (100 mL、50 mL) で抽出し、有機層を併せ飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=2:1) で精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 225 mg (収率 99%) を無色結晶として得た。

mp 144-146℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  2.93 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.54 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 6.44 (1H, m), 6.89-7.06 (4H, m), 7.15-7.22 (3H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 8.41 (1H, m), 8.76 (2H, d,  $J = 4.5$  Hz), 10.80 (1H, s). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.01; H, 5.92; N, 20.41. Found: C, 64.71; H, 5.83;

N, 20.37.

【0168】

#### 実施例108

N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

3-[[[4-メチル-5-(4-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]安息香酸(190 mg)、(2S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(169 mg)、WSC(177 mg)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物(9.4 mg)をDMF(2.5 mL)に混合させ、室温で13時間攪拌した。反応混合物に水(40 mL)を加え混合物を酢酸エチル(100 mL、6×50 mL)で抽出し、有機層を併せ飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=2:1)で精製し題記化合物259 mg(収率98%)を無色非結晶性物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) δ 3.60-3.70(2H, m), 3.77(3H, s), 4.54(2H, d, J = 5.4 Hz), 4.91(1H, t, J = 4.9 Hz), 5.04(1H, td, J = 7.8, 5.7 Hz), 6.46(1H, t, J = 5.3 Hz), 6.92(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12-7.24(4H, m), 7.31(2H, t, J = 7.8 Hz), 7.38(2H, d, J = 6.6 Hz), 7.74(2H, dd, J = 4.5, 1.2 Hz), 8.49(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.75(2H, dd, J = 4.8, 0.9 Hz). Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 62.06; H, 6.08; N, 18.09. Found: C, 62.05; H, 5.87; N, 17.80.

【0169】

#### 実施例109

N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

##### a) N-ベンジル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(10.0 g)をTHF(45 mL)に溶解させ、ベンジルアミン(5.4 mL)及びトリエチルアミン(7.5 mL)のTHF(45 mL)溶液を0℃で10分間かけて滴下した。混合物を室温で14.5時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル(500 mL)を加え水(300 mL)について飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し題記化合物13.2 g(定量的)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25(2H, s), 4.96(1H, br), 7.14-7.18(2H, m), 7.21-7.25(3H, m), 7.66(1H, t, J = 8.1 Hz), 8.12(1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.37(1H, ddd, J = 8.4, 2.0, 0.8 Hz), 8.59(1H, t, J = 2.0 Hz).

##### b) 3-アミノ-N-ベンジルベンゼンスルホンアミド

N-ベンジル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(13.2 g)、塩化カルシウム(2.50 g)及び還元鉄(12.6 g)を85%エタノール(360 mL)に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し残渣をメタノールで洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(800 mL)で希釈し混合物を水(250 mL)及び飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2)で精製し題記化合物9.97 g(収率84%)をオレンジ色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92(2H, s), 4.13(2H, d, J = 6.0 Hz), 4.63(1H, m), 6.85(1H, ddd, J = 7.7, 2.3, 1.3 Hz), 7.15(1H, t, J = 1.8 Hz), 7.20-7.33(7H, m).

10

20

30

40

50

c) N-ベンジル-3-[[[5-(4-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド  
4-[3-(クロロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]ピリジン (428 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジルベンゼンスルホンアミド (2.88 g) を DMF (2.2 mL) に混合させ、90℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (300 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL)、水 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し題記化合物 372 mg (収率40%) を黄色非結晶性物質として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.89 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.90 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz), 7.09-7.20 (7H, m), 7.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 8.58 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz). MS (FAB)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ , Calcd: 421.1447. Found: 421.1488.

【0170】

実施例 110

N-ベンジル-3-[[[3-(4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

a) N-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボキサミジン

20

4-シアノピリジン (7.91 g) 及び 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (20 mL) をエタノール (300 mL) に混合させ、90℃で70分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し乾燥後、題記化合物 10.2 g (収率98%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$ )  $\delta$  6.03 (2H, s), 7.64 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz), 8.58 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7$  Hz), 10.06 (1H, s).

b) 4-[5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピリジン

N-ヒドロキシ-4-ピリジンカルボキサミジン (6.50 g) 及び クロロ酢酸無水物 (12.2 g) をトルエン (50 mL) に混合させ、120℃で12時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え、混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、水 (2×200 mL) ついで飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2) で精製し題記化合物 1.35 g (収率15%) をピンク色結晶として得た。

30

mp 65℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.78 (2H, s), 7.60 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz), 8.81 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz). Anal. Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$ : C, 49.12; H, 3.09; N, 21.48. Found: C, 49.07; H, 3.11; N, 21.58.

c) N-ベンジル-3-[[[3-(4-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]アミノ]ベンズアミド

40

4-[5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピリジン (380 mg) 及び 3-アミノ-N-ベンジルベンズアミド (1.32 g) を DMF (2.0 mL) に混合させ、90℃で85分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL) を加え混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL)、水 (75 mL) ついで飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 535 mg (収率72%) を淡黄色結晶として得た。

mp 147-149℃.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.59 (1H, t,  $J = 6.5$  Hz), 4.64 (2H, d,

50

$J = 5.7 \text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, m), 6.85 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.4, 0.6 \text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dt,  $J = 7.8, 1.8 \text{ Hz}$ ), 7.24-7.37 (7H, m), 7.92 (2H, dd,  $J = 4.5, 1.5 \text{ Hz}$ ), 8.78 (2H, dd,  $J = 4.4, 1.7 \text{ Hz}$ ). Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 68.20; H, 5.46; N, 18.08. Found: C, 68.58; H, 5.44; N, 18.24.

【0171】

#### 製剤例 1

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する G R K 阻害剤 (例、心不全治療剤など) は、例えば次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分 (添加物) は、日本薬局方、日本薬局方 10  
 外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

##### 1. カプセル剤

(1) 実施例 50 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
1 カプセル	120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

##### 2. 錠剤

(1) 実施例 50 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
1 錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

##### 3. カプセル剤

(1) 実施例 63 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
1 カプセル	120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

##### 4. 錠剤

(1) 実施例 63 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
1 錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

##### 5. カプセル剤

(1) 実施例 102 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

1 カプセル 120 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 6. 錠剤

(1) 実施例102で得られた化合物 40 mg

(2) ラクトース 58 mg

(3) コーンスターチ 18 mg

(4) 微結晶セルロース 3.5 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1 錠 120 mg

10

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0172】

#### 試験例1

化合物の GRK阻害作用を評価する目的で、化合物の共存および非共存下に GRK2依存性のチューブリンリン酸化 (ピッチャーら、ジャーナル・オブ・バイオロジカルケミストリー、273巻、12316-12324頁)を測定した。0.15  $\mu$ M の精製ウシ GRK2、0.9  $\mu$ M の精製ウシチューブリン、0.5  $\mu$ M の ATP (0.1  $\mu$ Ci の  $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$  ATPを含む)、2mM の EDTA、10mM の  $\text{MgCl}_2$ 、1mM の DTTを含む 20mM トリス-塩酸緩衝液 (pH7.5)に適切な濃度の被検化合物を加えて 25  $\mu$ L の混合液とし、30℃、1時間で反応させた。20% トリクロロ酢酸溶液 (TCA)を加えて反応を停止した後、生成した TCA沈殿を GF/Cフィルター上に捕集した。フィルター上の放射能をシンチレーションカウンターを用いて測定することで、チューブリンリン酸化量の指標とした。GRK2非共存下のカウントを 0%、被検化合物非共存下のカウントを100%としてチューブリンリン酸化量を正規化し、50%のリン酸化阻害作用を示す被検化合物の濃度を  $\text{IC}_{50}$  値として算出し、その結果を表1に示す。

20

表1 GRK2依存性チューブリンリン酸化阻害作用

実施例化合物	$\text{IC}_{50}$ (nM)
27	32
34	17
46	34
49	21
50	65
51	28
63	61
95	35
102	35
105	25

30

40

表1の結果から、本発明の剤に含まれる化合物(I)は、優れた GRK阻害作用を示すことがわかる。

【産業上の利用可能性】

【0173】

本発明の GRK阻害剤は、心不全などの各種疾病の予防・治療剤として有利に用いられる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/14		
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04		
		C 0 7 D 417/04		

(72)発明者 豊田 幸生  
兵庫県尼崎市南武庫之荘 8 丁目 2 9 - 1 0

(72)発明者 池田 正太  
大阪府池田市旭丘 2 丁目 1 2 - 3 7

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 CC25 CC34 CC41 CC51 CC58 CC62 DD12  
EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC48 BC60 BC67 BC71 BC82 GA07  
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA36 ZC20